UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

Année 1964 N° 44

CONTRIBUTION A L'ETUDE de la LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

(A propos de 72 observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1964

par

SULTAN, Léon, André

Membres du Jury :

- Profrs GADRAT — *Président*
- J. LAPORTE, MONNIER, RIBET — *Assesseurs*
- LE TALLEC — *Suppléant*

LES IMPRESSIONS OFFTYP
11, rue Saint-Papoul
TOULOUSE
1964

SULTAN (Léon)
Contribution à l'étude
de la Leucémie
Myeloïde Chronique
Toulouse 1964, Imp. Offtyp,
in-8°, 100 pages.
Thèse Médecine, Toulouse
1964, n° 44.

SULTAN (Léon)
Contribution à l'étude
de la Leucémie
Myeloïde Chronique
Toulouse 1964, Imp. Offtyp,
in-8°, 100 pages.
Thèse Médecine, Toulouse
1964, n° 44.

SULTAN (Léon)
Contribution à l'étude
de la Leucémie
Myeloïde Chronique
Toulouse 1964, Imp. Offtyp,
in-8°, 100 pages.
Thèse Médecine, Toulouse
1964, n° 44.

SULTAN (Léon)
Contribution à l'étude
de la Leucémie
Myeloïde Chronique
Toulouse 1964, Imp. Offtyp,
in-8°, 100 pages.
Thèse Médecine, Toulouse
1964, n° 44.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546523_0082

CONTRIBUTION A L'ETUDE
de la
LEUCEMIE
MYELOÏDE CHRONIQUE

(A propos de 72 observations)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

Année 1964 N° 44

CONTRIBUTION A L'ETUDE de la LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE

(A propos de 72 observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1964

par

SULTAN, Léon, André

Membres du Jury

Profrs GADRAT	*Président*
J. LAPORTE	*Assesseurs*
MONNIER	
RIBET	
LE TALLEC	*Suppléant*

LES IMPRESSIONS OFFTYP
11, rue Saint-Papoul
TOULOUSE
1964

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR ..... M. BLANC
2e ASSESSEUR ..... M. SOREL

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BOUNHOURE, BUGNARD.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale ..... MM. MERIEL
Clinique médicale ..... GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique ..... FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du cancer ..... GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..... VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .. BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pat. int. MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires ..... LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture ..... SOREL
Clinique médicale de la première enfance ..... BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique ..... GERAUD
Clinique obstétricale ..... GUILHEM (P.)
Clinique odonto-stomatologique ..... CADENAT
Clinique ophtalmologique .. CALMETTES
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale ..... CALVET
Clinique rhumatologique ... RUFFIE (R.)
Clinique traumatologique des membres ..... RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale ..... PONTONNIER
Anatomie ..... N...
Anatomie appliquée ..... POULHES
Anatomie pathologique ... FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale ..... ANDRIEU
Chimie biologique ..... VALDIGUIE
Electro-radiologie ..... MARQUES
Embryologie générale ... BROUSSY (J.)
Histologie ..... BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..... DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail ..... PLANQUES
Médecine sociale ..... N...
Parasitologie ..... BOUISSET
Pathologie chirurgicale .... DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale ... SENDRAIL
Physico-chimie ..... AUVERGNAT
Physiclogie ..... LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et pharmacologie ..... BAISSET
Physique biologique et médicale ..... N...
Propédeutique médicale .. LAPORTE (J.)
Thérapeutique ..... DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée ..... M. COULOUMA
Bactériologie ..... Mme ENJALBERT
Biochimie médicale ..... MM. DOUSTE-BLAZY
Médecine générale ..... MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie ... CLAUX
Pathologie médicale ..... BOULARD
Pathologie chirurgicale ... LAGROT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie et Embryologie. MM. PLANEL
Ophtalmologie ..... DEODATI
Parasitologie ..... RUFFIE (J.)
Physiologie ..... MONTASTRUC
Physique médicale ..... BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie ..... MM. BASTIDE
Anatomie Pathologique ... BOUISSOU
Anesthésiologie ..... LARENG
Carcinologie ..... ESTRADE
Chirurgie générale ..... ENJALBERT
» ..... GEDEON
» ..... SARRAZIN
» ..... SOUQUET
Electro-radiologie ..... PONS
Hématologie ..... DUCOS
Histologie et embryologie .. GUILHEM (A.)
Maladies infectieuses ..... ARMENGAUD
Pathologie expérimentale .. GLEIZES
Physiologie ..... BESSOU
Physique médicale ..... COMMANAY
Pneumo-phtisiologie ..... MIGUERES

AGREGES

Médecine générale ..... MM. RIBAUD
» ..... CALAZEL
» ..... RASCOL
» ..... LE TALLEC
» ..... RIBET
Chirurgie générale ..... FICAT
» ..... PASQUIE
» ..... GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie ..... DUPRE
Hydrologie ..... DENARD
Médecine légale ..... GREZES-RUEFF
Neurochirurgie ..... ESPAGNO (J.)
Neurologie et psychiatrie .. GAYRAL
Obstétrique ..... ESPAGNO (G.)
Ophtalmologie ..... BEC
Pneumo-phtisiologie ..... DELAUDE

AGREGES LIBRES

Anatomie ..... MM. THOMAS
Pathologie chirurgicale ... DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie . Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle MM. BOURBON
Chimie pharmaceutique ... BLANC
Matière médicale ..... VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie ..... CAUJOLLE
Pharmacie galénique ..... STANISLAS
Zoologie ..... ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Botanique ..... MM. ROQUES
Pharmacie ..... COUTURIER
Sciences Naturelles ..... Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Microbiologie ..... MM. BREUILLAUD
Sciences Physiques ..... PITET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Toxicologie ..... M. BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal ..... MM. ROCHE
Secrétaire ..... BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891

A MA MERE, A MON PERE

En témoignage de mon affection, de mon profond respect, et de mon immense attachement.

En reconnaissance des lourds sacrifices consentis tout au long de leur vie pour la poursuite de mes études.

Puissent leurs espérances ne pas être déçues.

A MA FEMME

Qui m'a aidé dans l'élaboration de ce travail, avec toute sa tendresse et son affection.

A MES ENFANTS

A MON FRERE

Qui m'a soutenu dans mes études, et a guidé mes premiers pas en Faculté.

A MES BEAUX-PARENTS ET A MADAMOTTE

A MES SŒUR, BELLES-SŒURS ET BEAUX-FRERES

A TOUS LES MIENS ET AMIS

A Notre Maitre et Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GADRAT

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Vous nous avez fait le très grand honneur de nous accueillir dans votre Service, et vous nous avez permis d'en utiliser les documents.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement clinique, et nous vous remercions d'avoir bien voulu vous intéresser à notre travail et présider notre Thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos sentiments respectueux.

A Notre Jury de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES LAPORTE

Professeur de Propédeutique Médicale

Nous sommes heureux d'avoir bénéficié de votre enseignement à la Faculté et à l'Hôpital, et de vous avoir eu pour maître au début de nos études médicales.

Nous vous sommes très reconnaissant de l'honneur que vous nous faites en voulant bien juger notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNIER

Professeur de Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez confié ce travail sur un sujet qui vous tient à cœur, et nous sommes très sensible à cette marque de confiance.

Vous nous avez fait bénéficier de votre expérience hématologique et de votre enseignement précis.

Nous avons toujours trouvé en vous un conseiller précieux, et nous sommes heureux d'être un de vos élèves.

Que cette thèse nous permette de vous témoigner toute notre gratitude et notre grand attachement

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBET

Professeur Agrégé de Médecine Générale

Nous vous devons des conférences passionnantes de gastro-entérologie, et nous avons tiré grand profit de votre enseignement.

Permettez-nous d'exprimer ici toute notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LE TALLEC

Professeur Agrégé de Médecine Générale

Nous avons pu apprécier votre enseignement au cours des stages de nos premières années d'étude, et nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en siégeant à notre Jury de Thèse.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BERNADET

Assistant-Chef de Clinique à la Faculté

En témoignage de notre grand attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOURSE

Chef de Laboratoire à la Faculté

Vous avez largement contribué à l'élaboration de notre travail, et vous nous avez toujours témoigné votre sollicitude.

Veuillez accepter nos remerciements, et trouver ici l'assurance de notre amitié.

A TOUT LE PERSONNEL DE MEDECINE SUD

Techniciennes du Laboratoire

Secrétaires, Infirmières

INTRODUCTION

Notre travail est basé sur le dépouillement des observations de malades atteints de leucémie myéloïde chronique traités dans le Service du Professeur TAPIE, *puis du Professeur* GADRAT, *à la Clinique Médicale Sud du Centre Hospitalier Régional de Toulouse.*

Nous pensons avoir un recul suffisant pour tirer de l'ensemble de ces observations quelques considérations sur les principaux caractères cliniques et hématologiques de cette redoutable affection.

Aussi, sommes-nous très sensibles à la marque d'estime de notre Maître, le Professeur GADRAT, *qui a bien voulu nous confier ce travail, et nous espérons apporter notre modeste contribution à l'étude de la leucémie myéloïde chronique.*

Cette leucémie, « la plus monotone des leucémies », peut être définie comme une prolifération myéloïde, limitée à la série granuleuse, avec passage dans le sang de nombreuses cellules immatures. Cette hyperplasie prédomine dans la moëlle osseuse, mais existe aussi, par métaplasie, dans le foie et de nombreux viscères.

Notre étude est purement limitée aux cas de leucémie myéloïde chronique, et de ce fait, nous avons éliminé la splénomégalie myéloïde, qui pose parfois un problème de diagnostic important, et certaines affections « frontières », comme la polyglobulie de Vaquez, l'érythromyélose aiguë de Di Guglielmo, la thrombocytémie essentielle, qui méritent, pour certains auteurs,

comme DAMESHEK, *de figurer avec la splénomégalie myéloïde, et la leucémie myéloïde chronique, dans le vaste cadre des syndromes myéloprolifératifs.*

Notre travail porte sur 72 cas de leucémie myéloïde chronique, observés dans le Service de Clinique Médicale Sud, de 1954 à 1963, et nous nous proposons :

— *dans une première partie : de faire une étude générale de cette affection, du point de vue étiologique, diagnostique, de comparer les données tirées du dépouillement de toutes nos observations avec celles d'autres auteurs, et enfin de mentionner quelques affections associées à la leucémie myéloïde chronique ;*

— *dans une deuxième partie, nous limitant à l'étude des dossiers de 38 malades régulièrement suivis jusqu'à leur mort : d'essayer de préciser les principales modalités d'évolution et le mode de terminaison, pour tenter de dégager les éléments les plus importants du pronostic.*

ETUDE GENERALE

Bien que plusieurs théories aient été avancées, virales, chromosomiales, on n'a pu définir à ce jour les origines de la leucémie myéloïde chronique, pas plus que celle des leucoses en général.

Cependant, nous pouvons essayer, d'abord, de déterminer le climat d'apparition de cette affection, en distinguant les conditions extrinsèques (habitat, profession, etc.), et les conditions intrinsèques (sexe, âge, antécédents pathologiques, etc.), et ensuite, de définir les circonstances cliniques et biologiques de diagnostic dans la leucémie myéloïde chronique, telles que nous avons été amenés à les observer. Enfin, nous rapporterons 4 observations concernant l'association leucémie myéloïde chronique/autres affections.

C'est ce que nous nous proposons d'étudier dans cette première partie.

I. — CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

1. — Répartition géographique

Il semble impossible de tirer quelque conclusion de la répartition géographique de la leucémie myéloïde chronique dans notre région, et surtout d'essayer de comparer cette distribution dans les populations rurale et citadine.

En effet, nous nous heurtons à de nombreuses difficultés, et de nombreux facteurs entrent en jeu.

C'est en premier lieu la multiplicité des Services Hospitaliers qui empêche une concentration absolue des observations. D'autre part, le facteur distance kilométrique joue un rôle important, car beaucoup de malades préfèrent être hospitalisés dans un Centre proche de leur lieu de résidence. Enfin, il faut souligner que tous les malades atteints de leucémie myéloïde chronique ne sont pas hospitalisés, et que certains d'entre eux, grâce aux progrès thérapeutiques actuels, et en particulier à la chimiothérapie, peuvent être traités ambulatoirement, sous surveillance hématologique régulière et rigoureuse.

Voici nos résultats :

Sur les 72 cas, 18 (soit 25 %) sont originaires de Toulouse ; les malades restants se répartissent comme suit : Haute-Garonne : 15, Tarn : 9, Aude : 6, Ariège : 5, Tarn-et-Garonne : 4, Gers : 4, Aveyron : 3, Hautes-Pyrénées : 3, Lot : 3 et enfin Lot-et-Garonne : 2.

Ces chiffres confirment bien cette difficulté de répartition géographique, puisque 46 % de nos sujets

sont originaires de la Haute-Garonne, et que les chiffres les plus élevés proviennent de départements limitrophes.

2. — Facteur professionnel

L'action leucémigène des Rayons X et du Benzol est connue depuis longtemps. Ces leucémies dites « professionnelles », frappent électivement les manipulateurs de radio, les techniciens, les radiologues et les sujets travaillant dans une atmosphère imprégnée de benzène.

Dans une statistique récente, Peller et Pick, Ulrich et March montrent que la leucémie est 8 à 10 fois plus fréquente chez les radiologistes que dans le reste de la population.

C'est surtout un facteur toxique qu'il faut incriminer, et ces observations sont relativement rares.

Dans notre statistique, nous avons pu observer 3 cas :

Une jeune femme de 38 ans, qui travaillait dans une fabrique d'imperméables où l'atmosphère était imprégnée de benzène ; une manipulatrice de radio, âgée de 30 ans, et enfin un mécanicien d'aviation âgé de 40 ans, qui, depuis 25 ans, respire des vapeurs d'essence (kérosène, toluène et skydrol).

En dehors de ces cas patents, il ne semble pas que l'on puisse incriminer une profession plus qu'une autre dans l'éclosion d'une leucose. En effet, un tiers de nos malades n'avait aucune profession, et parmi les deux tiers restants, où les postes de travail représentent un éventail assez étendu, il faut noter que 23 % sont des agriculteurs.

Nous pensons que cette proportion notable peut s'expliquer soit par le fait que nous nous adressons à une clientèle hospitalière, soit peut-être par une réelle fréquence dans cette branche.

3. — Fréquence suivant le sexe

Il est classique de dire que dans la leucémie myéloïde chronique, le sexe masculin serait le plus atteint. Introzzi (37), Aubertin et J. Bousser (14) donnent des taux de 56 à 60 %. Par contre, Minot et ses Collab. trouvent une fréquence plus grande chez la femme. Enfin, pour Y. Najean (50) les deux sexes seraient frappés également.

C'est cette dernière opinion qui semble se confirmer dans notre étude, puisque nous trouvons, sur 72 cas, 38 femmes et 34 hommes. Cette infime différence ne nous permet pas d'opter pour une fréquence supérieure chez la femme ou chez l'homme, et il semble bien que les deux sexes soient atteints dans les mêmes proportions.

4. — Fréquence en fonction de l'âge de début et du sexe

La Clinique Médicale du Professeur Gadrat est un Service de Médecine Générale d'Hospitalisation d'Adultes. Aussi, ne possédons-nous que deux observations de malades, âgés de moins de 15 ans.

Le graphique de la Figure 1, construit pour rendre compte de la fréquence de la leucémie myéloïde chronique suivant l'âge, fait ressortir plusieurs faits importants :

a) la grande majorité de nos malades, 59 cas, soit 82 %, se situe entre 26 et 65 ans, avec un maximum de fréquence entre 46 et 65 ans ;

b) aux âges extrêmes, la fréquence diminue nettement, et nous n'avons que 6 cas au-delà de 65 ans et 8 cas au-dessous de 26 ans.

Nous pouvons dire que la leucémie myéloïde chronique est une affection de l'âge moyen, ce qui

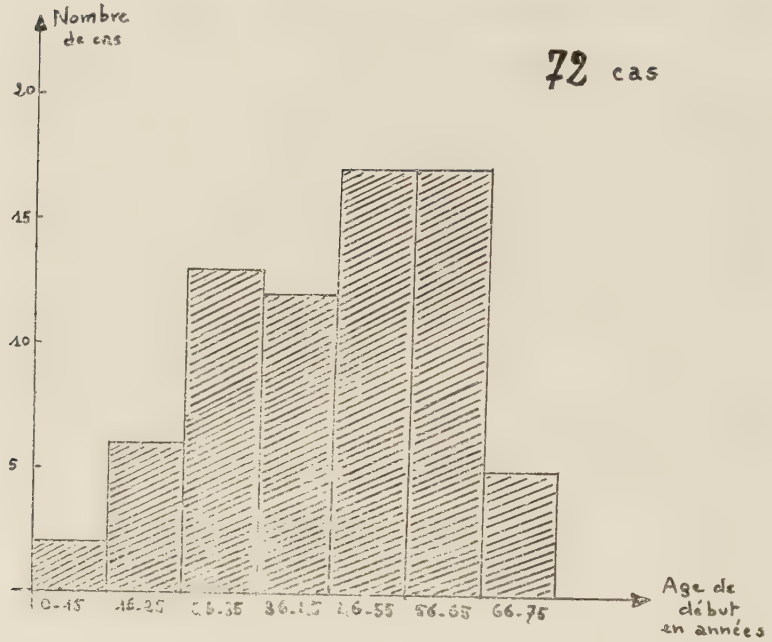

Figure 1

Distribution des cas de Leucémie myéloïde chronique suivant l'âge au début de la maladie

rejoint d'ailleurs les conclusions de nombreux auteurs (J. Bernard [4], Introzzi [37], Aubertin, J. Bousser [14].

Elle est, cependant, quelquefois rencontrée chez le sujet âgé, et, si elle est rare chez l'enfant, elle n'est pas exceptionnelle.

Il nous a paru intéressant de comparer la distribution de la leucémie myéloïde chronique dans chaque sexe, en fonction de l'âge de début.

Le graphique de la figure 2 met en valeur les points suivants :

a) dans le sexe féminin, la plus grande fréquence se situe entre 26 et 65 ans, avec un maximum, entre 46 et 55 ans ;

b) dans le sexe masculin, il semble que l'atteinte soit progressive, suivant l'âge, avec un maximum entre 56 et 65 ans.

5. — Caractères héréditaires

Dans aucune de nos observations on n'a pu retrouver la notion d'hérédité. Notons d'ailleurs que les cas de leucoses héréditaires ou familiales sont très rares, dans la littérature médicale.

J. Guasch (34), en 1954, dans une statistique portant sur 8 586 leucoses, rapporte 19 cas familiaux, soit 1 cas consanguin pour 425 observations.

6. — Antécédents pathologiques

Plusieurs auteurs retrouvent dans les antécédents de malades atteints de leucémie myéloïde chronique, soit des infections (paludisme, syphilis, tuberculose), soit des traumatismes (contusion de la région splénique, fractures osseuses), mais conviennent que l'on ne peut accorder à ces facteurs une influence déterminante.

Dans les dossiers que nous avons étudiés, nous avons un seul cas où le sujet a présenté une infection paludéenne. Cette infection remontait à 1917, et la découverte de la leucémie myéloïde chronique à 1963. Il nous semble donc impossible de rattacher l'une à l'autre, l'intervalle de temps étant considérable.

Quatre de nos malades ont subi un traumatisme : contusion thoracique ou abdominale, ou encore fracture osseuse. Chez ces sujets, le temps de latence entre le

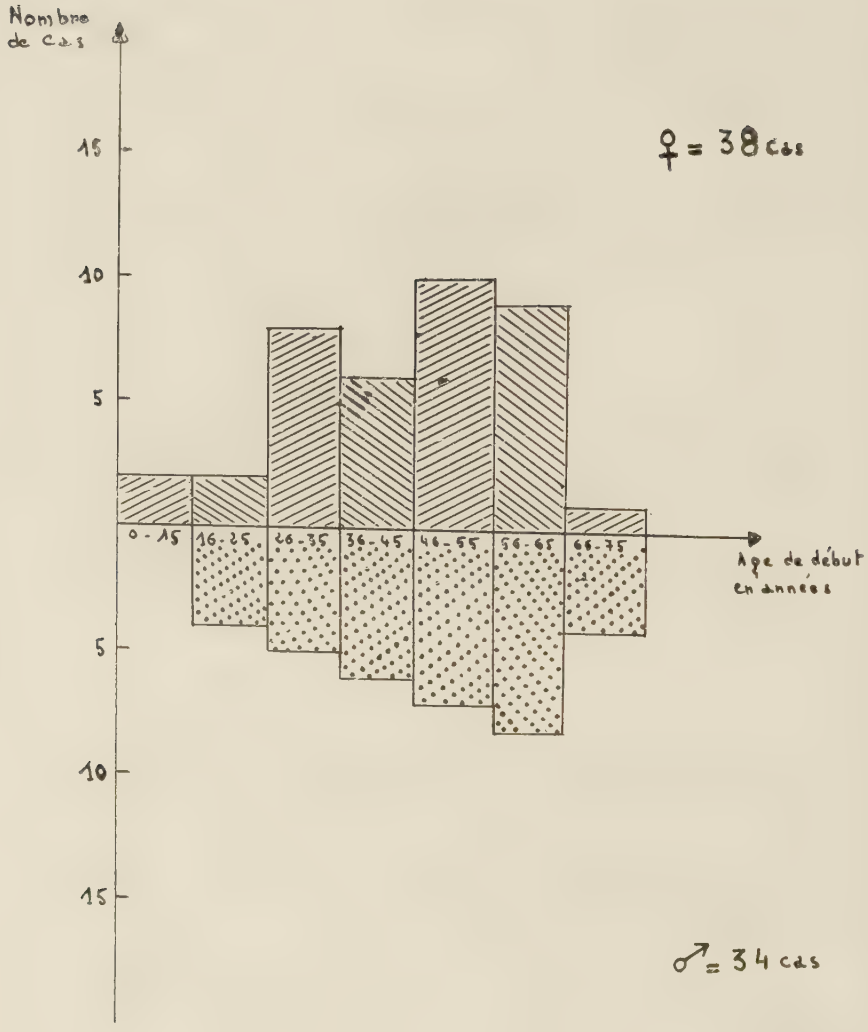

Figure 2

Distribution des cas de Leucémie myéloïde chronique suivant le sexe et l'âge au début de la maladie

traumatisme et l'apparition de la leucémie myéloïde chronique varie de 10 mois à 2 ans. Cet intervalle de temps assez court pose un problème difficile à résoudre : le traumatisme a-t-il eu un rôle déclenchant ou simplement révélateur de l'affection ?

Dans les autres observations, bien que l'on observe parfois une certaine similitude dans les antécédents pathologiques, rien de significatif n'a pu être mis en évidence. Aussi, nous bornerons-nous à énumérer les résultats recueillis :

— 22 de nos malades ont présenté des antécédents chirurgicaux :
  - intervention sur la sphère génitale féminine (hystérectomie pour fibrome et ovariectomie) (8 cas) ;
  - cure herniaire : 7 cas ;
  - appendicectomie : 5 cas ;
  - néphrectomie pour hydronéphrose : 1 cas ;
  - et enfin, gastrectomie pour ulcère : 1 cas.

— viennent ensuite, dans 15 cas, des épisodes infectieux :
  - banaux (grippe, rougeole, rubéole) ;
  - ou plus conséquents (rhumatisme articulaire aigu : 2 cas ; ictère : 4 cas ; typhoïde : 3 cas, etc.) ;

— des affections pulmonaires diverses (broncho-pneumonie, pleurésie, pneumonie, primo-infection) se retrouvent dans un passé assez lointain chez 8 de nos malades.

— On a pu mettre également en évidence :
  - dans 3 cas : des angines à répétition ;
  - dans 2 cas : des manifestations allergiques (urticaire, asthme) ;
  - et dans 4 cas : des manifestations digestives (constipation, infection intestinale, syndrome douloureux abdominal).

— Enfin, signalons que 3 de nos malades ont subi un traitement radiothérapique :
- soit pour fibrome ;
- soit pour néo de la langue ;
- soit pour un épithélioma baso-cellulaire de la paupière droite.

Si, dans les deux premiers cas, l'intervalle de temps est trop considérable pour pouvoir tenir compte du facteur agressif des rayons X, le troisième cas nous paraît plus intéressant à signaler. En effet, le malade est traité en début décembre 1961 pour un épithélioma de la paupière droite, et sa leucémie myéloïde chronique est découverte fin décembre 1961.

7. — Fréquence de la leucémie myéloïde chronique par rapport aux autres leucoses

Dans une étude parallèle à la nôtre portant sur la leucémie lymphoïde chronique, le nombre d'observations réunies durant la même période, c'est-à-dire de 1954 à 1963, est de l'ordre de 40 dans le cadre de notre statistique hospitalière. Il est en effet possible, la leucémie lymphoïde chronique restant souvent bien tolérée, ou survenant chez des sujets âgés, qu'une étude basée sur une consultation de dispensaire ou de clientèle de ville, donne des résultats différents.

Aussi, pouvons-nous dire que la leucémie myéloïde chronique est plus fréquente que la leucémie lymphoïde chronique.

En effet, J. Guasch, dans son enquête portant sur 4 705 cas, donne les pourcentages suivants :

Leucoses aiguës	L. M. chroniques	L. L. chroniques
52,03 %	25,59 %	22,48 %
± 0,73	± 0,63	± 0,61

Cependant, WINTROBE, sur 2 500 leucoses étudiées, donne les taux de fréquence suivants :

Leucémie myéloïde chronique . . 29 %
Leucémie lymphoïde chronique . 31 %
Leucoses aiguës . . . . . 40 %

Mais, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que la leucose aiguë est plus fréquente que les leucémies lymphoïde et myéloïde chroniques.

II. — CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE TABLEAU CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

1. — La saison du début clinique

La distribution dans l'année de la date du début apparent de l'affection montre une nette prédominance au cours des 2e et 4e trimestres.

	1er *trim.*	2e *trim.*	3e *trim.*	4e *trim.*
Nombre de cas :	14	26	12	20

Le graphique de la figure 3 montre une plus grande fréquence de la maladie pour le mois de juin, puis le mois de mai. Viennent ensuite, et par fréquence décroissante, les mois de : octobre, décembre et janvier.

Il semble donc y avoir une recrudescence de l'affection, surtout au printemps et au début de l'hiver. Il est probable que l'état latent leucémique de nos malades se révèle à l'occasion des épidémies de grippe et autres affections qui fleurissent à ces périodes.

2. — Les signes d'appel

Le début de l'affection a pu être saisi, avant l'apparition des premiers signes cliniques d'orientation, chez des sujets, lors d'une affection intercurrente, ou lors d'examens systématiques (sujets exposés au benzol ou aux rayons X).

Dans ces cas, les examens hématologiques décèlent une leucocytose très légère, une déviation de la formule d'Arneth vers la gauche, la présence de métamyélocytes, de cellules basophiles. Plus rarement, on note

une éosinophilie. A ce stade, le myélogramme ne donne pas de renseignements décisifs. Au point de vue clinique, pas de splénomégalie, et cette période de latence dure de quelques mois à 5 ans.

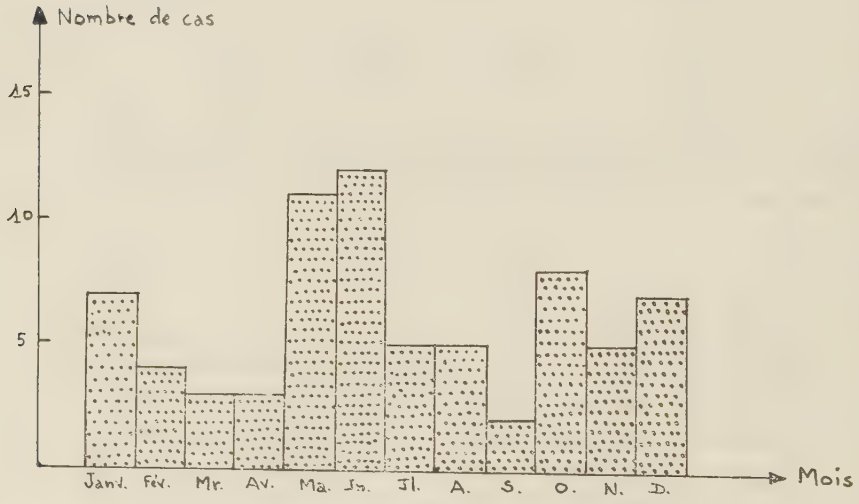

Figure 3

Distribution des cas de Leucémie myéloïde chronique en fonction du mois de l'année au cours duquel l'affection a été découverte

Mais tous les auteurs s'accordent à reconnaître que le début réel de la maladie nous échappe et, selon l'expression de LERICHE : « Le premier acte de l'affection se joue rideau fermé ».

Ce n'est en général que par l'apparition de signes généraux (asthénie, amaigrissement, anorexie, fébricule vespéral), de troubles subjectifs dus à la splénomégalie (impression de pesanteur, sensation d'être à l'étroit,

douleur), d'oedèmes des membres inférieurs, de troubles digestifs, ou encore la découverte d'une tumeur dans la fosse iliaque gauche, que la maladie est découverte.

C'est ce qui ressort en effet de notre étude. Nous avons trouvé :

— 39 cas où la maladie fut révélée par la découverte d'une splénomégalie isolée, soit par le malade lui-même, soit par le médecin, à l'occasion d'un examen systématique ;

— 7 cas où un examen hématologique fortuit a révélé l'affection, comme ce fut le cas pour une de nos malades, en pleine santé apparente, donneuse de sang.

On est alors frappé par l'importance du culot leucocytaire, et l'hémogramme montre une forte leucocytose (232 000/mm^3) :

— 4 cas où un amaigrissement occupait le premier plan du tableau clinique, avec cependant un élément asthénique surajouté ;

— 3 cas où l'asthénie était le seul symptôme ;

— 3 cas où l'asthénie s'accompagnait d'une splénomégalie ;

— 3 cas où la leucémie fut révélée par des oedèmes des membres inférieurs ;

— 3 cas où le premier signe de l'affection était représenté par des manifestations hémorragiques (épistaxis et hématome du mollet gauche : 1 cas ; hémorragie incoercible post-opératoire : 1 cas ; hémorragie dentaire après extraction : 1 cas) ;

— 2 cas où dominaient des troubles digestifs (diarrhée, douleur abdominale), accompagnés d'asthénie et d'anorexie :

— 2 cas où le seul symptôme fut représenté par une hépato-splénomégalie ;

— 2 cas assez particuliers de dyspnée avec un petit élément anorexique et pâleur associée ;

Figure 4

Fréquence des signes d'appel

— 2 cas de douleurs au niveau de l'hypocondre gauche ;

— 1 cas de douleurs osseuses au niveau de la hanche gauche ;

— 1 cas assez curieux, où une syncope, au cours d'un repas, provoque l'hospitalisation de la malade et la découverte de l'affection.

Nous pouvons dire que la découverte d'une splénomégalie est de loin le symptôme le plus fréquent, car c'est non seulement une manifestation unique de début, mais aussi un élément qui apparaît dans l'ombre d'un autre symptôme dominant, si bien qu'on la retrouve dans près de 60 % des cas (V. Figure 4).

3. — Le tableau clinique

A la période d'état, le tableau clinique est dominé par une splénomégalie importante, c'est-à-dire une hypertrophie marquée de la rate, qui devient perceptible à la palpation abdominale. En effet, d'après nos données, nous pouvons dire que tous nos malades ont présenté à cette période une splénomégalie ferme, régulière, indolore ou légèrement sensible, pouvant atteindre ou dépasser la ligne ombilicale, et même l'épine iliaque antérieure.

Sur 72 cas, nous avons trouvé :

— 43 cas de splénomégalie dépassant le rebord costal, mais n'atteignant pas la ligne ombilicale ;

— 16 cas de splénomégalie atteignant la ligne ombilicale ;

— 11 cas de splénomégalie dépassant la ligne ombilicale ;

— 2 cas atteignant l'épine iliaque antérieure.

Nous n'avons donc aucune observation de leucémie myéloïde chronique sans hypertrophie splénique. A ce sujet, nous devons rapporter que Bousser et Joubaud (18) ont constaté 10 cas de leucémie myéloïde chronique sans splénomégalie, mais ces cas ont été découverts à l'occasion d'une affection intercurrente, chez des malades soumis aux effets des radiations ou du benzol.

A côté de cette splénomégalie dominante, nous avons noté :

— dans 23 cas, une hypertrophie hépatique : le foie déborde le rebord costal, il a une consistance ferme, régulière, il est indolore à la palpation ;

— dans 19 cas, des adénopathies banales, inguinales ou axillaires, mobiles, petites et indolores ;

- dans 18 cas, des signes hémorragiques (hémorragies dentaires : 2 cas. gingivorragies spontanées : 3 cas, hématomes : 4 cas, purpura pétéchial localisé : 3 cas, ecchymoses : 3 cas, suffusion hémorragique au niveau du fond de l'œil : 3 cas) ;
- dans 20 cas, nous avons trouvé des troubles digestifs d'accompagnement (lourdeur et tiraillement gastrique : 12 cas, diarrhée : 4 cas, constipation opiniâtre et tenace : 3 cas, et vomissement : 1 cas) ;
- dans 5 cas, des douleurs osseuses inconstantes, diffuses, ou localisées au niveau du tibia et de la région lombaire. Les examens radiologiques pratiqués n'ont révélé aucune image pathologique si ce n'est des signes banaux d'arthrose, et ostéophytose vertébrale.

Il nous faut signaler également qu'à cette période, presque tous nos malades ont présenté une atteinte plus ou moins importante de l'état général (asthénie, amaigrissement pouvant atteindre parfois 10 kg, anorexie) : la température demeure en général normale, elle est parfois légèrement augmentée.

En résumé, nous pouvons dire que le tableau clinique de la leucémie myéloïde chronique est en général fait d'une importante splénomégalie, d'une légère hypertrophie hépatique et d'une atteinte de l'état général.

Nous avons rencontré, dans 25 % des cas, des signes hémorragiques, ce qui rejoint les observations de Chevallier (21), qui signale ces accidents dans 20 % des cas, au cours de la période d'état.

Par contre, nous n'avons trouvé, dans nos observations, que 5 cas avec douleurs osseuses, alors que Introzzi signale une fréquence plus grande de ces douleurs, au niveau du sternum, des côtes, du coccyx et du tibia. Mais nos données sont confirmées par les observations de Bousser, Benhamou et Salomon (16) qui ont constaté des douleurs osseuses dans 18 cas

seulement sur 47. Ils signalent, en outre, que ces douleurs sont tardives.

Bien que le diagnostic clinique de la leucémie myéloïde chronique soit aisé en raison de la splénomégalie dominante, il arrive que la découverte d'une masse dans l'hypocondre gauche oriente vers une autre affection.

Ce fut le cas d'une de nos malades, âgée de 60 ans, chez qui la découverte d'une masse dans l'hypocondre gauche a fait penser à la possibilité d'un rein polykystique.

Les examens biologiques pratiqués dans ce sens ont montré une urée à 1,35 g, et, en faisant la vitesse de sédimentation, on a été frappé par la présence d'un anneau blanchâtre qui a motivé un hémogramme, et conduit à la découverte d'une leucémie myéloïde chronique.

4. — Le tableau biologique

Dans le tableau biologique de la leucémie myéloïde chronique, l'hémogramme représente indiscutablement l'examen capital, tant du point de vue diagnostique que du point de vue évolutif.

Nous allons essayer d'analyser les différents éléments de cet examen d'après nos données, en représentant sous forme de tableaux les taux de globules rouges et de globules blancs, relevés au début de l'affection, c'est-à-dire avant que toute thérapeutique soit appliquée.

Nous ne rapportons que 66 hémogrammes, car pour 6 malades, nous ne possédons pas le résultat de la numération globulaire pratiquée au début clinique de l'affection.

Taux des érythrocytes par mm³ lors du premier hémogramme pratiqué au début de la leucémie myéloïde chronique (66 cas) :

de	1 500 000	à	2 500 000 :	6 cas
de	2 500 000	à	3 500 000 :	30 cas
de	3 500 000	à	4 000 000 :	11 cas
de	4 000 000	à	4 500 000 :	12 cas
de	4 500 000	à	5 500 000 :	7 cas

D'après ce tableau, nous voyons que dans 36 cas, soit 55 %, les malades présentent un taux de globules rouges compris entre 1 500 000 et 3 500 000/mm³, et que 47 cas, soit 71 %, présentent un taux inférieur à 4 000 000.

Bien que P. Weill, Cahen et Noegeli aient constaté parfois une polyglobulie plus ou moins durable, qui précède la leucocytémie, nous n'avons aucune observation où le taux d'hématies dépasse 5 500 000/mm³.

Aussi pouvons-nous dire que dans la leucémie myéloïde chronique une anémie légère ou parfois importante reste de règle.

Taux des leucocytes par mm³ lors du premier hémogramme pratiqué au début de la leucémie myéloïde chronique (66 cas) :

de	20 000	à	50 000 :	3 cas
de	50 000	à	100 000 :	9 cas
de	100 000	à	200 000 :	16 cas
de	200 000	à	300 000 :	25 cas
de	300 000	à	400 000 :	7 cas
de	400 000	à	500 000 :	2 cas
de	500 000	à	600 000 :	2 cas
de	600 000	à	700 000 :	2 cas

Ce deuxième tableau montre que la leucocytose oscille généralement entre 50 000 et 400 000 /mm³,

avec une plus grande fréquence des observations entre 200 000 et 300 000. Cependant, le taux des leucocytes peut atteindre 500 000/mm³ (2 cas), et même dépasser 600 000 (2 cas).

Nous avons rencontré 3 cas où le taux de globules blancs était compris entre 20 000 et 40 000/mm³, avec une formule typique de leucémie myéloïde chronique. Les hémogrammes comparés de ces malades sont rapportés sur le tableau suivant :

	Observations		
	N° *32*	N° *47*	N° *49*
Hématies /mm³	4 800 000	3 480 000	4 800 000
Leucocytes /mm³ ...	25 000	39 600	39 000
Plaquettes /mm³ ...	422 000		
FORMULE LEUCOCYTAIRE %			
Granulocytes neutrophiles	68	73	71
Granulocytes éosinophiles	4	0	0
Granulocytes basophiles	11	0	0
Lymphocytes petits .	1	2	4
Lymphocytes grands.	3	7	5
Monocytes	2	8	0
ELÉMENTS ANORMAUX %			
Myéloblastes	3	0	0
Promyélocytes	1	0	0
Myélocytes neutrophiles	5	10	8
Métamyélocytes neutrophiles	2	0	12

Ces 3 observations peuvent être classées dans les formes subleucémiques de la leucémie myéloïde chronique.

Nous n'avons aucune observation de leucémie myéloïde chronique aleucémique où le taux des leucocytes soit normal ou légèrement abaissé. L'existence de cette dernière forme hématologique est d'ailleurs contestée par Storb et Maini.

Le frottis sanguin coloré montre dans la très grande majorité de nos observations que les cellules de la lignée granulocytaire représentent 90 à 95 % des éléments :

polynucléaires : 40 à 70 % ;

promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes : 30 à 40 % ;

myéloblastes : 2 à 5 %.

Les granulocytes éosinophiles et basophiles sont augmentés.

Les lymphocytes représentent 2 à 5 % et leur nombre absolu est normal ou légèrement augmenté.

Le taux des plaquettes est généralement normal, ou légèrement abaissé (inférieur à 90 000 dans 3 cas) et parfois augmenté (dans 5 cas, il est compris entre 500 000 et 740 000 /mm^3) ; dans 1 cas, même, la thrombocytose atteint 940 000 /mm^3.

Le myélogramme vient généralement confirmer la prolifération myéloïde. La ponction sternale est presque toujours facile, l'os est de dureté moyenne, et le suc médullaire est riche. Chez 40 de nos malades, on peut voir que dans l'ensemble le myélogramme est riche :

— les éléments de la série granuleuse totalisent 80 à 90 % des cellules médullaires ;

les myéloblastes varient entre 0,6 et 3 %, et les formes intermédiaires myélocytes et métamyélocytes sont les plus nombreuses ; il n'y a donc pas de hiatus leucémique ;

— les éléments hyalins représentent 2 à 6 %;

— les érythroblastes, 2 à 5 % et atteignent parfois 6 % et même 10 à 20 % ;

— les mégacaryocytes sont généralement présents et nombreux.

De l'ensemble des résultats des examens biologiques pratiqués chez nos malades, nous avons retenu comme pratiquement significatif :

- une vitesse de sédimentation horaire généralement accélérée (40 mm en moyenne) ;
- une hyperuricémie comprise entre 60 et 95 mg chez 13 de nos malades. Notons qu'un de ces malades a présenté une crise de goutte après 4 séances de radiothérapie. L'influence du traitement sur l'apparition des crises est formelle. Banide (2), dans sa thèse « La Goutte dans les Hémopathies », conclut que la goutte survient surtout dans les leucoses myéloïdes chroniques, et que « c'est au cours d'une cure thérapeutique, donc au moment de la destruction cellulaire que la crise de goutte apparaît ».
- L'albuminurie, bien que fréquente pour certains auteurs, n'a été retrouvée que dans 12 cas (0,40 à 1 g) ;
- l'urée sanguine est pratiquement normale ;
- quant au taux de cholestérol sanguin, nous ne pouvons en avoir une idée assez précise, étant donné que cet examen n'a pas été pratiqué systématiquement chez tous les sujets. Soulignons que dans 6 cas, cependant, il était diminué. L'hypocholestérolémie est considérée par de nombreux auteurs (Introzzi, Gelin [32], Aubertin, etc.) comme particulièrement fréquente dans la leucémie myéloïde chronique.

En conclusion, nous pouvons dire que la leucémie myéloïde chronique, dans sa forme classique, ne pose pas de difficulté quant au diagnostic ; les signes majeurs sont :

— sur le plan clinique : une importante splénomégalie ;

— sur le plan hématologique : une anémie modérée, une forte leucocytose et myélocytose.

III. — AFFECTIONS ASSOCIEES A LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Nous avons pu observer, parmi nos malades, quelques associations particulières de la leucémie myéloïde chronique avec d'autres affections, comme une maladie de Besnier-Boeck Schaumann et des épithéliomas.

A) Découvertve d'une leucémie myéloïde chronique au cours d'une maladie de Besnier-Boeck Schaumann.

Nous nous bornerons à rapporter cette observation pour bien souligner ce fait singulier.

OBSERVATION N° 13 — (63 - 1 310)

M. J... (Joseph), 45 ans, commerçant, est hospitalisé dans le Service de Clinique Médicale Sud, le 24 juin 1958, pour une staphylococcie cutanée rebelle, s'accompagnant d'une altération de l'état général. L'examen radiologique pulmonaire a montré des opacités diffuses micronodulaires prédominant au niveau de l'hémithorax droit, région paracardiaque.

A l'examen clinique, on note une légère hypertrophie splénique (rate non palpable), et on évoque le diagnostic de maladie de Besnier-Boeck Schaumann qui sera confirmé histologiquement.

Le traitement suivant est institué : prednisone, 30 mg/jour, pénicilline et oléondomycine.

Le malade est alors régulièrement suivi à la consultation du Service pour sa maladie de Besnier-Boeck Schaumann. On pratique régulièrement des hémogrammes de contrôle et le 15 novembre 1960, on a la surprise de découvrir un hémogramme anormal :

Hématies	4 200 000/mm³
Leucocytes	65 000/mm³
Hémoglobine	83 %
Valeur globulaire	1

Granulocytes neutrophiles .. 58
Granulocytes éosinophiles .. 1
Granulocytes basophiles 5
Lymphocytes petits 6
Lymphocytes grands 3
Monocytes 2
Myéloblastes 1
Myélocytes neutrophiles 14
Métamyélocytes neutrophiles 10

Cet hémogramme motive une ponction sternale.

Le myélogramme signe la prolifération myéloïde :

Eléments granuleux : 85,4 % dont 0,8 % de myéloblastes
Eléments hyalins : 2,2 %
Erythroblastes : 12,4 %

Mégacaryocytes nombreux et polymorphes.

Le 16 janvier 1961, on constate alors une splénomégalie ferme, indolore, débordant le rebord costal de deux travers de doigt.

L'hémogramme de ce jour est le suivant :

Hématies 4 200 000/mm³
Leucocytes 73 600/mm³
Hémoglobine .... 87 %

Valeur globulaire 1,3
Granulocytes neutrophiles .. 60
Granulocytes éosinophiles .. 1
Granulocytes basophiles 5
Lymphocytes petits 4
Monocytes 1
Myélocytes neutrophiles 24
Métamyélocytes neutrophiles 5

Le malade est aussitôt mis au Busulfan (Misulban) à la dose de 3 comprimés par jour, pendant 15 jours, puis deux comprimés par jour pendant 15 jours et enfin 1 comprimé par jour pendant 15 jours.

Le 20 mars 1961, le traitement est arrêté et l'hémogramme est le suivant :

Hématies 5 300 000/mm³
Leucocytes 9 600/mm³
Valeur globulaire 1

Plaquettes 344 000/mm³

Granulocytes neutrophiles .. 54
Granulocytes éosinophiles .. 3
Granulocytes basophiles 3
Lymphocytes petits 33
Lymphocytes grands 5
Monocytes 2

La vitesse de sédimentation horaire est de 15 mm.

Cette rémission satisfaisante sur le plan clinique et hématologique, va durer 6 mois.

Le 4 septembre 1961, rechute hématologique :

Hématies 5 000 000/mm³

Leucocytes 30 600/mm³

Reprise du Misulban : 3 comprimés par jour pendant 15 jours, 2 comprimés par jour pendant 1 mois et 1 comprimé par jour pendant 15 jours.

Le 20 novembre 1961, les leucocytes sont presque revenus au taux normal : 11 800, et on ne note pas de cellules immaturees dans le sang périphérique.

Signalons qu'à ce moment, le malade présente des douleurs lombaires, irradiant en ceinture.

Nouvelle rechute 8 mois après. En juin 1962, la leucocytose est de 77 000. Le traitement au Misulban est alors repris : 3 comprimés par jour, pendant 3 semaines, et 2 comprimés par jour pendant 10 jours. La leucocytose revient alors à un taux normal : 8 800, et on ne note pas de cellules immatures à la périphérie.

La nouvelle rémission est alors de bonne qualité clinique et hématologique, et va durer jusqu'au 10 juin 1963, où l'on note une nouvelle poussée évolutive : leucocytose à 39 000.

Le malade est remis au Misulban, à la dose de 3 comprimés par jour, jusqu'au 22 juillet 1963, où la formule se normalise. (Hématies : 5 700 000, leucocytose : 5 400).

Enfin, on note une nouvelle rechute, le 20 janvier 1964. L'état général reste satisfaisant, on ne note pas d'adénopathie, ni de splénomégalie. L'hémogramme montre une leucocytose à 34 000, avec passage, dans le sang périphérique, de cellules immatures (myélocytes neutrophiles : 11 %, métamyélocytes neutrophiles : 12 %). Le malade est mis au Misulban, à la dose de 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

En résumé : découverte d'une leucémie myéloïde chronique chez un malade suivi pour maladie de Besnier-Boeck Schaumann. Le traitement par le misulban semble très efficace et cette leucémie évolue déjà depuis 39 mois.

B) Association épithélioma et leucémie myéloïde chronique.

La survenue d'un état leucémique du sang au cours de l'évolution d'un sarcome, du type leucosarcomatose, est actuellement admise.

La même éventualité, au cours d'un épithélioma,

par contre, a longtemps été tenue pour exceptionnelle.

L'association de la leucémie lymphoïde chronique et de cancers a d'abord été reconnue, mais d'autres leucémies et en particulier la leucémie myéloïde chronique, peuvent s'associer à des épithéliomas.

Trois de nos malades ont présenté une telle association, et, pour bien marquer ce fait, nous relatons ces trois observations.

OBSERVATION N° 3 — (61 - 1 129)

M. S... (Jean), 59 ans, cultivateur, entre dans le Service de Clinique Médicale du Professeur GADRAT, le 22 juin 1961, pour des troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales).

Dans les antécédents de ce malade, on note :

— une appendicectomie il y a 30 ans ;

— en 1959, un traumatisme thoracique, entraînant plusieurs fractures de côtes ;

— depuis janvier 1961, il présente des troubles digestifs (diarrhées), des douleurs abdominales et une atteinte marquée de l'état général (asthénie, amaigrissement de 12 kg).

A l'entrée, le malade présente un faciès subictérique, de l'asthénie, un amaigrissement assez important, et un état subfébrile (température : 38°-38°2).

A l'examen, on découvre une importante splénomégalie, dure, indolore et atteignant la ligne ombilicale. Le foie est légèrement augmenté de volume, et on note la présence d'adénopathies axillaires, inguinales et cervicales, dures, de volume moyen et indolores. En outre, il faut signaler des signes hémorragiques (gingivorragies, pétéchies cutanées au niveau des membres inférieurs), des troubles digestifs (diarrhée, lourdeur et tiraillement gastrique). Enfin, une dyspnée qui semble être en relation avec son anémie. Le reste de l'examen est négatif.

L'hémogramme montre à l'entrée :

Hématies	2 000 000/mm³
Leucocytes	130 000/mm³
Hémoglobine	30 %
Valeur globulaire	0,75

La formule leucocytaire est la suivante :

Granulocytes neutrophiles ..	47
Granulocytes éosinophiles ..	1
Lymphocytes petits	9
Monocytes	2
Myélocytes	1
Promyélocytes	2
Myélocytes neutrophiles	14
Métamyélocytes neutrophiles	24

La vitesse de sédimentation est de 60 à la première heure, et de 110 au bout de la deuxième heure.

Le myélogramme montre :

Eléments granuleux : 91,6 % dont 2,2 % de myéloblastes
Eléments hyalins : 6,8 %
Erythroblastes : 1,6 %
Mégacaryocytes rares.

Les autres résultats du bilan sont les suivants :

— urée : 0,38 g
— réticulocytes : 0,2 % = 2 000
— bilirubine : 3 mg
— fer sérique : 70 γ

La radio pulmonaire met en évidence une image ganglionnaire siégeant au-dessus de l'arc aortique, dans le médiastin gauche. Les radios osseuses ne décèlent aucune image pathologique. L'électrocardiogramme montre une onde P assez prononcée en D_2, des signes de surcharge droite, un axe entre D_1-V1.

Il s'agit donc d'une leucémie myéloïde chronique typique, avec anémie marquée.

Le 29 juin 1961, le malade commence son traitement radiothérapique : radiothérapie splénique, 100 r tous les jours, et par champ, 2 champs par jour — 13 séances au total jusqu'au 17 juillet 1961.

Sous l'effet du traitement, l'état général reste stationnaire, mais la splénomégalie diminue et déborde seulement de deux travers de doigt le rebord costal. L'hémogramme montre alors une nette diminution de la leucocytose, mais la persistance de l'anémie. En effet, la formule de numération du 10 juillet 1961 est la suivante :

Hématies	2 200 000/mm³
Leucocytes	7 000/mm³
Hémoglobine	30 %
Valeur globulaine	0,68
Granulocytes neutrophiles .	74
Lymphocytes petits	10
Lymphocytes grands	3
Monocytes	13

Le jour de sa sortie, le 17 juillet 1961, son hémogramme présente une anémie de 2 900 000, une légère leucopénie (3 200).

Le malade est rehospitalisé le 2 août 1961, son hémogramme présente une anémie très importante :

Hématies	1 900 000/mm³
Leucocytes	2 400/mm³
Hémoglobine	22 %
Valeur globulaire	0,59
Granulocytes neutrophiles ..	65
Granulocytes éosinophiles ..	1
Lymphocytes petits	28
Lymphocytes grands	5
Monocytes	1

Pour expliquer cette anémie hypochrome, les examens sont alors orientés vers le tube digestif. Le chimisme pratiqué montre une achlorhydrie gastrique insensible à l'histamine. Le transit gastro-duodénal du 4 août 1961 met en évidence :

une image lacunaire de la petite courbure, arrondie, bien limitée, évoquant une image néoplasique.

La gastroscopie vient confirmer cette constatation : tumeur végétante au niveau de la petite courbure de l'estomac, et dont le caractère malin ne fait aucun doute.

Le myélogramme du 10 août 1961 montre une réaction érythroblastique importante. En effet :

Eléments granuleux	: 18,4 %
Eléments hyalins	: 3,4 %
Erythroblastes	: 78,2 %

Le malade est alors traité par de petites transfusions (200 cc) répétées, et on arrive ainsi à remonter son anémie à 3 600 000.

Il sort, sur sa demande, le 4 septembre 1961, avec l'hémogramme suivant :

Hématies	3 600 000/mm³
Leucocytes	4 500/mm³
Hémoglobine	70 %
Valeur globulaire	0,97
Granulocytes neutrophiles ..	70
Granulocytes éosinophiles ..	17
Lymphocytes petits	12
Lymphocytes grands	8
Monocytes	8
Promyélocytes	1

Le malade est rehospitalisé une troisième fois dans le Service 15 jours après, le 19 septembre 1961, pour état fébrile et atteinte très marquée de l'état général.

L'hémogramme, à l'entrée, montre :

Hématies	3 000 000/mm³
Leucocytes	7 500/mm³
Hémoglobine	56 %
Valeur globulaire	0,93
Granulocytes neutrophiles ..	53
Lymphocytes petits	7
Lymphocytes grands	3
Myéloblastes	17
Promyélocytes	20

Il est aussitôt mis au Misulban, à la dose de 3 comprimés par jour, mais son état empire et, deux jours après, le 21 septembre 1961, il quitte le Service dans un état très alarmant, et décède une semaine après.

En résumé : Il s'agit donc d'une leucémie myéloïde chronique avec épithélioma gastrique très probable. Cette affection secondaire a considérablement écourté et précipité l'évolution de cette leucémie myéloïde chronique, dont la durée totale est de 9 mois.

OBSERVATION N° 23 — (63 - 229)

Mlle C... (Louise), 59 ans, infirmière, est hospitalisée dans le Service de Clinique Médicale Sud, le 28 janvier 1963, pour des hémorragies rectales.

Dans ses antécédents, on note :

— en 1959 : l'exérèse d'un polype du col utérin ;

— en 1960 : elle présente un état asthénique et des filets de sang dans les selles (dysenterie amibienne due à un séjour en Algérie) ;

— en juillet 1962 : la malade est toujours asthénique : elle présente des hémorragies rectales, et elle découvre elle-même une tuméfaction de l'hypocondre gauche.

On porte le diagnostic de leucémie myéloïde chronique à Oran, et elle est alors traitée par le Misulban, du mois d'août 1962 au 15 décembre 1963.

A l'entrée dans le Service, la malade est asthénique, elle a maigri, elle est anorexique et subfébrile.

L'examen montre une hypertrophie splénique, et la rate n'est pas palpable. L'examen clinique est par ailleurs négatif.

L'hémogramme du 28 janvier 1963 montre :

Hématies	3 600 000/mm³
Leucocytes	2 600/mm³
Hémoglobine	76 %
Valeur globulaire	1,05
Plaquettes	105 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	64
Granulocytes basophiles	2
Lymphocytes petits	19
Lymphocytes grands	12
Normoblastes	4
Myélocytes neutrophiles	1
Métamyélocytes neutrophiles	2

La radio pulmonaire ne montre rien de particulier ; les radios osseuses montrent une image claire, arrondie à l'emporte-pièce à la partie supéro-interne du col fémoral gauche, et une petite densification supra-cotyloïdienne droite.

Le lavement baryté est difficile à interpréter, du fait d'une difficulté à l'emplissage (possibilité de cœcum récurvatum en position externe). La rectoscopie montre l'existence à 13 cm de la marge anale d'une tumeur végétante et saignante, d'aspect

néoplasique. La biopsie confirme cette hypothèse : adénocarcinome différencié sécrétant.

On envisage alors un traitement de sa tumeur rectale par une radiothérapie de contact, mais cette solution s'avère impossible, du fait de l'importance de la lésion.

Le 10 mai 1963, cette malade présente une pneumopathie aiguë de la base gauche, pneumopathie virale, due à un virus du groupe B.

Notons que la ponction iliaque du 8 février 1963 avait montré une légère réaction érythroblastique médullaire :

Eléments granuleux : 37,4 % dont 1 % de myéloblastes
Eléments hyalins : 6,8 %
Erythroblastes : 55,8 %
Mégacaryocytes présents.

La malade était toujours vivante en novembre 1963.

En résumé : **Découverte d'un cancer du rectum chez une malade ayant une leucémie myéloïde chronique.**

OBSERVATION N° 58

M. L... (Pierre), âgé de 64 ans, est traité depuis 2 ans, pour une leucémie myéloïde chronique.

En effet, en janvier 1959 (62 ans), il se sent fatigué et découvre lui-même une tumeur dans l'hypochondre gauche. Il consulte son frère médecin, qui constate une splénomégalie très importante et demande un hémogramme de contrôle.

La formule énumération du 23 janvier 1959 montre :

Hématies	4 200 000/mm³
Leucocytes	270 000/mm³
Hémoglobine	80 %
Valeur globulaire	0,93
Plaquettes	90 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	38
Granulocytes basophiles	3
Lymphocytes petits	1
Myéloblastes	2
Promyélocytes	3
Myélocytes neutrophiles	40
Métamyélocytes neutrophiles	13

Le malade est traité par radiothérapie splénique, il reçoit 8 séances de 150 r, soit au total : 1 200 r.

Sous l'effet du traitement, la rate diminue progressivement de volume, et la leucocytose également.

A l'arrêt de la radiothérapie, le 17 mars 1959, l'hémogramme est le suivant :

Hématies	3 500 000/mm³
Leucocytes	18 000/mm³
Plaquettes	130 000/mm³

Granulocytes neutrophiles ..	71
Granulocytes éosinophiles ..	1
Granulocytes basophiles	2
Lymphocytes petits	4
Lymphocytes grands	4
Myélocytes neutrophiles	10
Métamyélocytes neutrophiles	2

Le malade va présenter alors une série de rechutes et de rémissions. Ces rechutes sont traitées avec succès par le Misulban :

— 20-5-1959 : Leucocytose : 65 000 ; Misulban : 3, 2, puis 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

— 2-6-1960 : Leucocytose : 68 000 ; Misulban : 1 comprimé par jour pendant 1 mois.

— 25-4-1961 : Leucocytose : 65 000 ; Misulban : 3 comprimés par jour pendant 1 mois.

Alors que l'état général du malade est bon, que la rate est normale, il présente une balanite. Cette inflammation est alors traitée par de petits moyens.

Le malade est revu le 22 mars 1962 pour une rechute hématologique (leucocytose : 95 000). L'état général est conservé, mais sa balanite persiste. Le malade est mis au Misulban à la dose de 3 comprimés par jour.

L'importance de sa lésion au niveau du sillon balano-préputial nécessite l'ablation complète du prépuce (3 juin 1962).

Devant le caractère particulier de cette balanite, un examen histologique est demandé : il s'agit d'un épithélioma malpighien de type mixte. Un traitement par la cobalthérapie en deux champs inguinaux droit et gauche, et radiothérapie locale sur la verge est instituée au Centre Régional anticancéreux, à partir du 19 juin 1962. Le malade va recevoir, en tout, 8 000 r de cobalthérapie, 7 000 r de radiothérapie locale sur la verge. De plus, le malade est mis au cyclophosphamide (Endoxan), du 10 janvier 1963 au 17 janvier 1963 (1,40 g).

Le malade meurt le 19 janvier 1963, dans un tableau d'anasarque complète et d'insuffisance cardiaque.

En résumé : Il s'agit de l'apparition d'un épithélioma de la verge, au cours d'une leucémie myéloïde chronique. Evolution totale : 48 mois.

Notre premier cas concerne un homme qui, atteint de leucémie myéloïde chronique à 59 ans, présenta un cancer de l'estomac deux mois après. Le myélogramme effectué à sa première hospitalisation montrait une

prolifération myéloïde importante. Par contre, le deuxième myélogramme, lors de sa seconde hospitalisation, présentait une réaction érythroblastique importante. Le peu de temps écoulé entre la découverte de la leucémie myéloïde chronique et son cancer de l'estomac (2 mois) ne nous permet pas de dire laquelle de ces deux affections s'est manifestée, en réalité, la première.

Notre deuxième observation concerne une femme de 59 ans atteinte de leucémie myéloïde chronique, chez laquelle on découvre quelques mois plus tard l'existence d'un cancer du rectum. Là aussi, il nous est difficile d'affirmer laquelle de ces deux affections a précédé l'autre.

Notre troisième malade est un homme qui, à l'âge de 62 ans, a présenté une leucémie myéloïde chronique et, deux ans plus tard, un épithélioma de la verge. Il semblerait que dans ce cas, vu l'intervalle de temps, la leucémie myéloïde chronique soit antérieure à l'épithélioma.

Plusieurs raisons ont été invoquées pour expliquer une telle association. Certains auteurs discutent le rôle leucémigène ou cancérigène des radiations. Remarquons que dans nos 1re et 3e observations, un traitement radiothérapique a été institué. Mais bien souvent ce facteur thérapeutique ne peut être invoqué (2e observation).

D'autres explications ont été proposées :

Les unes, vagues, invoquent une prédisposition constitutionnelle ; d'autres rappellent la coexistence chez la souris de leucémie virale et de tumeur sous-maxillaire induites par le virus du polyome (expérience de Ludwig et Cross) ; enfin, Guichard (35) rapporte 4 cas d'association épithélioma leucémie et se demande si de tels états leucémiques ne seraient pas dus à une sorte de « stroma-réaction hématologique et hématopoiétique » des épithéliomas, voire à une « stroma-réaction leucémique », se produisant au contact, au voisinage ou à distance.

En dehors des explications proposées ci-dessus, ne pourrait-on pas penser au facteur « âge » simplement ? En effet, la fréquence maximale de la leucémie myéloïde chronique se situe entre 45 et 65 ans. Or, c'est à ces âges-là que les néoplasies sont également les plus fréquentes. Peut-être n'y a-t-il là qu'une simple coïncidence ?...

ETUDE ANALYTIQUE

Sur les 72 malades atteints de leucémie myéloïde chronique observés à la Clinique Médicale Sud, de 1954 à 1963, et dont nous avons pu analyser les dossiers, 38 sont décédés à la date de la rédaction de notre travail (janvier 1964).

Au cours de ce deuxième chapitre, nous nous proposons d'analyser les observations de ces 38 malades, qui ont pu être suivis pendant toute l'évolution de leur affection.

Nous étudierons successivement :

1) *Les modalités évolutives :*
   a) Evolution rapide ;
   b) Evolution lente :
   c) Complications.
2) *Les modes de terminaison ;*
3) *Le traitement de la leucémie myéloïde chronique ;*
4) *La durée totale d'évolution ;*
5) *Les éléments du pronostic :*
   a) en fonction de certains critères étiologiques (âge) ;
   b) en fonction de certains critères cliniques (splénomégalie) ;
   c) en fonction de certains critères hématologiques :
   d) en fonction du traitement.

A propos de chacun des aspects de l'évolution de cette maladie, nous rapporterons à titre d'exemple quelques observations démonstratives, et nous tenterons de confronter nos impressions avec les conclusions de différents auteurs.

I. — LES MODALITES EVOLUTIVES

Nous ne pouvons juger des modalités ni de la durée de l'évolution spontanée de la leucémie myéloïde chronique, car tous nos malades ont reçu un traitement, soit radiothérapique (radiothérapie splénique), soit chimiothérapique (Misulban), soit mixte, associant les deux.

L'évolution de la leucémie myéloïde chronique traitée demeure fatale, mais est faite de rémissions et de rechutes. La durée de ces rémissions est variable, d'un malade à l'autre, de quelques mois à un an.

Cette évolution est souvent émaillée de complications, comme nous le verrons par la suite.

Nous avons été frappés par l'évolution souvent rapide de l'affection :

— chez 19 de nos malades (50 % des cas), la mort survient au bout de 24 mois ;

— chez 9 d'entre eux, au bout de 12 mois seulement.

A côté de ces formes très évolutives, notons que 6 de nos malades ont eu une durée de vie plus longue, supérieure à 5 ans, et même 7 ans (1 cas).

Il nous a paru intéressant d'étudier ces deux modes d'évolution de la leucémie myéloïde chronique.

1. — Leucémie myéloïde chronique a marche rapide

Ces leucémie myéloïdes chroniques à évolution rapide sont habituellement décrites comme les formes aiguës ou subaiguës de cette affection. D'après Bousser,

ces deux formes seraient assez fréquentes. D'autres auteurs (SABRAZES, AUBERTIN et BENHAMOU) ont décrit des formes dans lesquelles l'hémogramme est identique à celui d'une leucémie myéloïde chronique banale, mais dont l'évolution est rapide (3 mois dans un cas d'AUBERTIN).

Dans notre statistique, nous notons deux cas où l'évolution peut être qualifiée de « foudroyante ». En effet, dans la première observation, il s'agit d'un homme de 71 ans qui fait un ictus apoplectique, avec hémiplégie droite, coma profond, et meurt. Cet accident est vraisemblablement imputable à l'importance de la thrombocytose (750 000/mm^3). L'évolution de cette leucémie myéloïde chronique a duré 1 mois.

Dans le 2^e cas, il s'agit d'une femme de 49 ans, dont l'affection est découverte en août 1958, et qui décède le 20 septembre 1958, d'une hémorragie cérébrale, avec inondation ventriculaire probable. L'évolution a duré 3 mois.

A côté de ces deux accidents mortels, il faut souligner que c'est surtout l'« acutisation » précoce de la leucémie myéloïde chronique qui écourte considérablement l'évolution de cette affection. En effet, 10 de nos malades ont présenté une transformation blastique de leur maladie.

Un d'entre eux semble avoir même présenté une évolution d'emblée subaiguë : son observation nous paraît mériter d'être rapportée.

OBSERVATION N° 43 — (58 - 381)

M. L... (Joseph), âgé de 38 ans, boulanger, marié et père d'un enfant, est hospitalisé dans le Service de Médecine Sud, le 3 avril 1958 pour un hémogramme anormal.

Dans ses antécédents, on ne note rien de particulier. L'histoire de la maladie actuelle remonte à mars 1958. Il consulte un stomatologue, pour des gingivorragies et une pyorrhée alvéolo-dentaire. Avant d'instituer toute thérapeutique, un hémogramme est pratiqué, qui montre une importante leucocytose à 106 000.

A l'entrée dans le Service, le malade est asthénique ; on ne note ni température, ni amaigrissement. A l'examen, on trouve une splénomégalie ferme, indolore, débordant le rebord costal de 4 travers de doigt. On note également une hypertrophie hépatique, ferme, indolore, débordant le rebord costal de deux travers de doigt. Le malade présente en outre quelques adénopathies axillaires et cervicales, petites, indolores, mobiles. Enfin, on note également une pyorrhée alvéolo-dentaire, et des gingivorragies.

L'hémogramme, à l'entrée, montre une hyperleucocytose, et la présence de cellules immatures, dans le sang périphérique.

Hématies	4 400 000/mm³
Leucocytes	106 400/mm³
Hémoglobine	86 %
Valeur globulaire	1
Granulocytes neutrophiles ..	65
Granulocytes éosinophiles ..	4
Granulocytes basophiles	5
Lymphocytes petits	7
Monocytes	1
Myéloblastes	2
Promyélocytes	1
Myélocytes neutrophiles	8
Métamyélocytes neutrophiles	6
Métamyélocytes éosinophiles	1

Le myélogramme signe la prolifération myéloïde :

Eléments granuleux : 90,5 % dont 2 % de myéloblastes
Eléments hyalins : 3,3 %
Erythroblastes : 6,2 %
Mégacaryocytes normaux.

Le reste du bilan biologique est normal, les radios pulmonaires et osseuses sont normales.

Le malade est alors mis à la 6 Mercapto-Purine (Purinéthol) à la dose de 150 mg par jour, à partir du 4 avril 1958. Mais, devant l'inefficacité de cette thérapeutique (la leucocytose ayant augmenté : 143 400/mm³), le malade est mis au Misulban, à la dose de 3 comprimés par jour, à partir du 9 avril 1958.

Cette chimiothérapie va avoir des résultats excellents, puisque les hémogrammes suivants montrent une nette diminution de la leucocytose.

Le 16-4-1958 :

Hématies	5 420 000/mm³
Leucocytes	134 800/mm³
Hémoglobine	102 %
Valeur globulaire	0,94
Granulocytes neutrophiles ..	62
Granulocytes éosinophiles ..	2
Lymphocytes petits	5
Lymphocytes grands	2
Monocytes	1

Myéloblastes	3
Promyélocytes	2
Myélocytes neutrophiles	15
Métamyélocytes neutrophiles	8

Le 29-4-1958 :

Hématies	4 600 000/mm³
Leucocytes	13 400/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	62
Granulocytes éosinophiles ..	3
Granulocytes basophiles	7
Lymphocytes petits	18
Lymphocytes grands	6
Monocytes	2
Myélocytes neutrophiles	2

Devant cette amélioration hématologique et clinique, le malade est autorisé à quitter le Service ; il poursuit à domicile le traitement par le Misulban, à la dose de 1 comprimé par jour. Il est revu à la consultation, le 20 mai 1958, et l'hémogramme montre alors une légère poussée leucocytaire à 38 600, et la présence de 7 myélocytes neutrophiles et 1 métamyélocyte neutrophile. La dose du Misulban est augmentée à 2 comprimés par jour, et le malade est régulièrement suivi à la consultation.

Le 10 juin 1958, sa leucocytose est à 17 200.

Le 1er juillet 1958, sa leucocytose passe à 20 200.

Le Misulban est maintenu à la dose de 2 comprimés par jour. Mais le 26 août 1958, alors que l'état général est bon, on assiste à une rechute hématologique et à l'apparition de 13 myéloblastes dans le sang périphérique. L'hémogramme de ce jour est le suivant :

Hématies	5 300 000/mm³
Leucocytes	21 000/mm³
Hémoglobine	99 %
Valeur globulaire	0,90
Granulocytes neutrophiles ..	52
Granulocytes éosinophiles ..	1
Granulocytes basophiles	7
Lymphocytes petits	19
Lymphocytes grands	6
Myéloblastes	13
Myélocytes neutrophiles	2

La dose de Misulban est alors augmentée à 3 comprimés par jour, jusqu'au 9 septembre 1958, où le malade est hospitalisé de nouveau, dans le Service, pour une atteinte marquée de l'état général, des œdèmes des bras et des tibias. La rate est percutable ; on note des adénopathies axillaires dures et mobiles.

L'hémogramme montre alors une leucocytose à 33 600, et la présence, dans le sang périphérique, de 11 % de myéloblastes.

Le myélogramme du 11 septembre 1958 signe l'acutisation de l'affection :

Eléments granuleux : 95,4 % dont 38 % de myéloblastes
Eléments hyalins : 4 %
Erythroblastes : 0,6 %
Mégacaryocytes : rares.

Le Misulban est alors arrêté et le malade est mis au 6 Mercapto-Purine (Purinéthol), à la dose de 3 comprimés par jour et au Cortancyl : 50 mg par jour, jusqu'au 20 octobre 1958.

La 6 Mercapto-Purine est alors arrêtée, car le taux de leucocytes est à 2 800/mm³, et on note l'apparition, dans le sang périphérique, de leucoblastes (2 %), de cellules monocytoïdes (25 %).

Le Cortancyl est maintenu à la dose de 60 mg par jour et le 12 novembre 1958, l'hémogramme est le suivant :

Hématies	5 100 000/mm³
Leucocytes	13 000/mm³
Leucoblastes	52
Myélocytes neutrophiles	3

Le 20 septembre 1958, le malade présente un épisode pulmonaire, avec température oscillante. La radio pulmonaire met en évidence des opacités nébuleuses de la base droite.

L'hémogramme montre une aggravation : en effet, la leucocytose est à 52 000, et le taux des leucoblastes passe à 87.

Le Purinéthol est alors repris à la dose de 3 comprimés par jour, associé au Cortancyl : 50 mg par jour.

L'hémogramme du 29 septembre 1958 montre une diminution de la leucocytose : 18 200, mais la persistance, dans le sang périphérique des cellules immatures :

Leucoblastes	76
Promyélocytes	6
Myélocytes neutrophiles	2

Le 3 décembre 1958, le malade présente, vers 1 heure du matin, une douleur thoracique droite, des hémoptysies, une chute tensionnelle, et meurt.

La durée totale de l'évolution est de 8 mois.

En résumé : Homme de 38 ans présentant le tableau typique, sur le plan clinique et hématologique, d'une leucémie myéloïde chronique. Traitée de façon très correcte par le misulban, et régulièrement surveillée, l'affection évolue d'une seule tenue malgré ce traitement, et le sujet meurt au 8e mois de la maladie, dans le tableau d'une leucose aiguë.

Ce qu'il faut souligner, dans cette observation, c'est que l'acutisation s'est produite sous traitement, alors que chez les autres malades, le traitement radio-

thérapique ou chimiothérapique a toujours donné une première rémission clinique et hématologique de bonne qualité, qui dure quelques mois. L'acutisation est alors généralement progressive, ou se manifeste d'emblée au cours d'une rechute.

2. — Leucémie myéloide chronique a marche lente

Six de nos malades ont présenté un temps de survie remarquable :

— entre 5 et 6 ans : 1 cas
— entre 6 et 7 ans : 4 cas
— entre 7 et 8 ans : 1 cas

Cette évolution est faite de rémissions et de rechutes. Les rémissions hématologiques et cliniques obtenues sont de bonne qualité au début, et l'action thérapeutique (rayons X ou Misulban) efficace.

Mais, au fur et à mesure qu'on progresse dans l'évolution de la maladie, la durée des rémissions diminue, et l'effet du traitement s'épuise.

La mort survient alors inexorablement, soit dans un tableau de transformation aiguë (4 cas), soit par cachexie terminale ou anémie.

Pour bien marquer ce mode évolutif, nous rapportons le cas de survie le plus long que nous ayons observé dans cette série.

OBSERVATION N° 5 — (61 - 294)

S... R., âgée de 21 ans, est hospitalisée dans le Service de Clinique Médicale Sud, le 23 juin 1954.

Dans ses antécédents, on ne note rien de particulier. L'histoire de sa maladie commence début juin 1954, alors qu'elle est en excellente santé. Elle donne du sang, au Centre de Transfusion, et l'on est frappé par l'importance du culot leucocytaire.

Un hémogramme est alors pratiqué, qui montre une leucocytose à 232 000.

A l'entrée dans le Service, l'état général est bon, on ne note pas de température, pas d'amaigrissement. L'examen découvre

une splénomégalie ferme, régulière, de moyenne importance. On ne note ni adénopathie, ni signe hémorragique.

L'hémogramme, à l'entrée, est le suivant :

Hématies	4 300 000/mm³
Leucocytes	180 000/mm³
Hémoglobine	83 %
Valeur globulaire	0,96
Granulocytes neutrophiles ..	62
Granulocytes éosinophiles ..	2
Granulocytes basophiles	3
Lymphocytes petits	4
Myéloblastes	1
Myélocytes neutrophiles	14
Métamyélocytes neutrophiles	14

La malade est traitée par radiothérapie splénique, jusqu'au 13 juillet 1954. Sous l'effet du traitement, on assiste à une diminution de la splénomégalie, et à une amélioration hématologique. En effet, l'hémogramme du 13 juillet 1954 montre une diminution de la leucocytose (18 000) et la présence dans le sang périphérique de 1 myélocyte neutrophile, et 1 métamyélocyte neutrophile.

La malade quitte le Service et un hémogramme de contrôle, pratiqué à la consultation le 13 septembre 1954 est normal. (Hématies : 4 500 000, Leucocytes : 5 500, absence de cellules immatures dans le sang périphérique).

Cette première rémission clinique et hématologique va durer 12 mois. Mais, le 9 juillet 1955, on assiste à une rechute hématologique. La leucocytose est alors à 109 300, avec passage de myélocytes neutrophiles (14), et métamyélocytes neutrophiles (16). On ne note pas d'anémie.

La malade est aussitôt mise au Misulban, à la dose de 3 comprimés par jour, et une nouvelle rémission est obtenue le 3 septembre (Hématies : 4 600 000 ; Leucocytes : 12 200).

La malade, alors que son état général est sensiblement normal et qu'elle conserve une activité professionnelle, va présenter une série de rechutes purement hématologiques, toutes traitées par le Misulban, avec succès :

Rechutes :

1-2-1956	Leucocytes :	82 000
15-5-1957	»	: 280 000
13-6-1958	»	: 140 000
19-1-1960	»	: 110 600
19-7-1960	»	: 71 000
8-4-1961	»	: 30 000
9-9-1961	»	: 82 000

Durant ces rechutes, on ne note pas d'anémie. La splénomégalie régresse toujours sous l'effet du traitement, et le taux des plaquettes se maintient.

Le 4 décembre 1961, la malade est hospitalisée de nouveau

dans le Service, pour une atteinte marquée de l'état général et une splénomégalie importante.

L'hémogramme montre :

Hématies	3 200 000/mm³
Leucocytes	48 000/mm³
Plaquettes	72 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	13
Granulocytes éosinophiles ..	1
Granulocytes basophiles	1
Lymphocytes petits	2
Lymphocytes grands	2
Normoblastes	2
Cellules monocytoïdes	50
Myélocytes neutrophiles	10
Métamyélocytes neutrophiles	21

La vitesse de sédimentation est de 6 à la première heure.

Le myélogramme du 4 décembre 1958 montre :

Eléments granuleux : 66,4 % dont 2,6 % de myéloblastes
Eléments hyalins : 0,6 %
Erythroblastes : 33 %

Les mégacaryocytes sont rares.

Dans le reste du bilan biologique, on note également une uricémie à 95 mg p. 1 000, et une albuminurie à 1,20 g/litre.

La malade présentant un état général précaire, une série de transfusions sanguines est instituée. L'hémogramme du 20 décembre 1961 montre une amélioration de l'anémie (Hématies : 4 400 000), mais la leucocytose persiste (50 000).

Pour des raisons psychologiques, la malade est autorisée à sortir du Service, mais elle revient 7 jours plus tard, avec une leucocytose très importante : 228 000/mm³, une anémie à 3 400 000/mm³, et la présence de nombreuses cellules immatures dans le sang périphérique : cellules monocytoïdes : 20, myéloblastes : 5, promyélocytes : 23, myélocytes neutrophiles : 20 et métamyélocytes neutrophiles : 11.

La malade est alors mise sous Cortancyl, à la dose de 30 mg par jour, mais, malgré cette thérapeutique, la leucocytose ne fait qu'augmenter et, le 2 janvier 1962, l'hémogramme est le suivant :

Hématies	3 000 000/mm³
Leucocytes	340 000/mm³
Hémoglobine	58 %
Valeur globulaire	0,98
Plaquettes	12 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	11
Granulocytes basophiles	2
Lymphocytes petits	2
Cellules monocytoïdes	42
Myéloblastes	2
Promyélocytes	33
Myélocytes neutrophiles	5
Métamyélocytes neutrophiles	3

La malade, ce jour-même, présente des troubles de la parole, une paralysie faciale s'installe, puis au membre supérieur droit, et au membre inférieur droit.

Le soir même, elle présente un état comateux, des troubles respiratoires et meurt le 3 janvier 1962.

L'évolution de cette leucémie myéloïde chronique a duré 91 mois.

En résumé : Jeune fille de 21 ans présentant une leucémie myéloïde chronique typique découverte lors d'un examen hématologique systématique. Traitée par la radiothérapie splénique, puis par le misulban, par cures suivies.

Décédée après 7 ans et 7 mois d'évolution dans un tableau de splénomégalie irréductible avec complications neurologiques terminales.

3. — Complications

L'évolution de la leucémie myéloïde chronique est souvent émaillée de complications diverses.

De notre statistique, il ressort que les manifestations hémorragiques, en dehors de toute transformation aiguë, tiennent la première place. On les trouve chez 16 de nos malades, soit un pourcentage de 42 % environ.

Les signes hémorragiques rencontrés sont divers, et l'on retrouve principalement : des gingivorragies, des épistaxis, des hématomes, des ecchymoses, des purpuras des membres inférieurs, des hémorragies rétiniennes, des hémoptysies, moélénas et métrorragies.

[Nous avons noté chez 5 de nos malades, des hématomes au cours de l'évolution de leur leucémie myéloïde chronique. Chez 4 d'entre eux ces hématomes de petit volume, sous cutanés, siégeaient au niveau du membre inférieur (cuisse) ou au niveau des points de pression (flanc). Par contre, un de nos malades a présenté un volumineux hématome dans la région scapulaire droite,

décollant l'omoplate dont la pointe n'est plus perceptible. Cet hématome leucémique, collecté dans l'espace celluleux (entre l'aponévrose du grand dentelé en dedans, et le feuillet recouvrant le sous-scapulaire en dehors) est apparu spontanément et en dehors de toute transformation aiguë ou subaiguë de l'affection. La ponction évacuatrice est très importante (1 litre environ), et cet hématome leucémique régresse en quelques mois, avec persistance discrète d'une saillie correspondant au décollement musculaire. Il faut souligner que les grands hématomes dans les espaces celluleux sont rares, et ne sont que des complications tardives, ou se rencontrent dans certaines leucémies subaiguës à tendance hémorragique.]

Enfin, il faut insister sur le fait que certains de nos malades ont présenté des hémorragies cérébrales, entraînant la mort.

Viennent ensuite les douleurs osseuses (11 cas, soit 29 % environ). Ces douleurs sont surtout localisées au niveau du thorax, des membres inférieurs, région lombaire, colonne vertébrale et sternum. Les manifestations osseuses sont de loin beaucoup plus fréquentes en fin d'évolution qu'à la période d'état de l'affection (5 cas seulement).

Les examens radiologiques pratiqués de façon systématique font apparaître, en dehors de signes d'arthrose, une ostéoporose diffuse et modérée (dans 2 cas seulement).

Nos données rejoignent les conclusions de différents auteurs, tels que Bousser, Benhamou, Salomon (16), qui constatent des douleurs osseuses tardives et des images pathologiques rares, lors des examens radiologiques osseux systématiques (décalcification, microgéodes, images lacunaires).

Les complications observées chez les 11 malades restant se répartissent comme suit :

— épisodes pulmonaires avec température ;

— adéponathies en cours d'évolution, qui annoncent en général, la transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique ;

— des troubles digestifs (diarrhées, vomissements) ;

— des manifestations urinaires (cystites, coliques néphrétiques) ;

— des manifestations nerveuses (paraplégie flasque des membres inférieurs, et paralysie faciale de type périphérique) ;

— des oedèmes, surtout des membres inférieurs ;

— des otalgies (2 cas) ;

— et enfin, une périphlébite du membre inférieur droit, un zona et une pigmentation prononcée des téguments.

II. — LES MODES DE TERMINAISON

Chez 4 de nos malades nous n'avons pu, malgré notre enquête, avoir de renseignements précis sur le mode de terminaison. Aussi, notre statistique ne portera-t-elle que sur 34 cas, au lieu de 38.

— 14 de nos malades sont morts par suite de transformation aiguë (soit 41 %) ;

— 4 par hémorragies, dont 3 par hémorragie cérébrale, et 1 par hémorragie nasale et digestive ;

— 4 par anémie et cachexie, et anémie fébrile :

— 3 par cachexie terminale ;

— 2 par anémie et aplasie médullaire ;

— 1 par ictus apoplectique imputable à l'importance de la thrombocytose ;

— 6 par une affection surajoutée : épithélioma de la verge (1), épithélioma gastrique (1), épisode grippal (2), azotémie (1), ictère et hypothermie (1).

Il ressort de nos observations que la transformation aiguë est le mode de terminaison le plus fréquent de la leucémie myéloïde chronique. Nos conclusions rejoignent d'ailleurs celles de nombreux auteurs. En effet, selon P. Siegenthaler (55), cette transformation aurait lieu dans 50 % des cas. Pour J. Bousser (15), 3/4 des leucémies myéloïdes chroniques se transforment. Enfin, pour G. Duhamel (27), l'évolution terminale de la leucémie myéloïde chronique se fait généralement par transformation.

Chez 10 de nos malades, cette acutisation s'est produite dans les 2 premières années de la maladie, voire dans les premiers mois. Par contre, dans 4 cas, la transformation a été tardive, après 5, 6 et même 7 ans.

Sur le plan clinique, cette transformation se traduit par un fléchissement de l'état général, l'apparition de signes hémorragiques et une splénomégalie plus ou moins importante.

Dans 3 cas, cette acutisation a été annoncée par une véritable explosion d'adénopathies.

Sur le plan hématologique, nous avons noté une anémie constante, une thrombopénie, la présence de cellules jeunes myéloblastes, ou même cellules indifférenciées leucoblastes. On ne sait comment s'opère une telle modification cytologique. Tout se passe, dit BESSIS, comme s'il y avait « une remontée de l'arrêt de maturation ».

En ce qui concerne le taux des leucocytes, certains de nos malades ont présenté une leucocytose plus ou moins importante, mais d'autres, une leucopénie. De nombreux auteurs ont déjà signalé de telles transformations, avec leucopénie, phénomène qui semble être la conséquence du myléran et des traitements continus que l'on prescrit à une phase avancée de la maladie.

A titre d'exemple, nous avons jugé intéressant de citer deux cas de transformation aiguë, l'un avec leucocytose, l'autre avec leucopénie.

OBSERVATION N° 16 — (62 - 1 150)

M. S... (Joseph), 40 ans, agriculteur, est hospitalisé dans le Service de Clinique du Professeur GADRAT, le 21 décembre 1959. Dans ses antécédents, on ne note rien de particulier.

L'histoire de sa maladie remonte à novembre 1959, où il présente de vagues douleurs intermittentes de l'hypocondre gauche, consulte son médecin traitant, qui découvre une splénomégalie.

A l'entrée dans le Service, l'état général est conservé, on ne note pas de température, et le malade se plaint d'une sensation de pesanteur de l'hypocondre gauche.

A l'examen, on note une splénomégalie ferme, régulière, douloureuse en un point, atteignant la ligne ombilicale. Le foie est également augmenté de volume, de deux travers de doigt, et on trouve quelques adénopathies cervicales axillaires banales. Le malade ne présente pas de signes hémorragiques.

L'hémogramme est le suivant :

Hématies	3 000 000/mm³
Leucocytes	600 000/mm³
Hémoglobine	64 %
Valeur globulaire	1,6
Granulocytes neutrophiles ..	37
Granulocytes éosinophiles ..	1
Granulocytes basophiles	1
Lymphocytes petits	2
Normoblastes	1
Myéloblastes	5
Promyélocytes	5
Myélocytes neutrophiles	25
Métamyélocytes neutrophiles	21
Métamyélocytes éosinophiles	3

La vitesse de sédimentation est de 75 à la première heure, et de 134 à la deuxième heure.

Le myélogramme signe la prolifération myéloïde médullaire :

Eléments granuleux : 96,4 % dont 3,2 % de myéloblastes
Eléments hyalins : 2 %
Erythroblastes : 1,6 %
Mégacaryocytes normaux.

Le malade est traité par radiothérapie splénique du 24 décembre 1959 au 30 janvier 1960, soit 17 séances, au total. Sous l'effet du traitement, on assiste à une diminution de la splénomégalie et à la normalisation de la formule. (Hématies : 3 900 000, Leucocytes : 9 500, absence de cellules immatures dans le sang périphérique.)

Le malade quitte le Service et est régulièrement suivi à la consultation.

Le 26 avril 1960, il présente une poussée hématologique. (Leucocytes : 79 600, et présence de 8 myélocytes neutrophiles). Le malade est mis au Misulban, à la dose de 3 comprimés par jour, puis 2 comprimés par jour, jusqu'au 19 juillet 1960.

L'amélioration clinique et hématologique par le Misulban est de bonne qualité, et le 13 septembre 1960, la formule suivante est sensiblement normale :

Hématies	5 700 000/mm³
Leucocytes	9 300/mm³

Granulocytes neutrophiles .. 62
Granulocytes éosinophiles .. 9
Granulocytes basophiles 6
Lymphocytes petits 11
Monocytes 12

La vitesse de sédimentation est de 4 à la première heure.

Une nouvelle rechute a lieu le 4 mai 1961 (leucocytose à 110 000), et on note des épistaxis. Reprise du Misulban, à la dose de 3 comprimés par jour, puis 2 comprimés, pendant une très longue période, jusqu'au 10 octobre 1961. (Hématies : 4 400 000, Leucocytes : 20 500).

Devant cette leucocytose persistante, le traitement par le Misulban est poursuivi à la dose de 3 comprimés par jour, puis 2 comprimés par jour, jusqu'au 23 janvier 1962.

L'examen hématologique de ce jour montre une leucocytose à 12 200, pas d'anémie, mais la présence de 2 myéloblastes dans le sang périphérique.

Le malade est revu, un mois après, à la consultation, pour bilan hématologique. L'hémogramme montre alors :

Hématies 4 300 000/mm³
Leucocytes 9 900/mm³
Hémoglobine .... 90 %
Valeur globulaire 1,04
Plaquettes 860 000/mm³

Granulocytes neutrophiles .. 54
Granulocytes éosinophiles .. 1
Granulocytes basophiles 5
Lymphocytes petits 12
Monocytes 5
Myéloblastes 15
Myélocytes neutrophiles 2
Métamyélocytes neutrophiles 6

Devant ce taux anormal de myéloblastes dans le sang périphérique, le traitement par le Misulban est repris à la dose de 3 comprimés par jour, jusqu'au 8 mai 1962, où on note une anémie à 2 700 000, un taux de leucocytes à 3 600, plaquettes : 253 000 et 7 myéloblastes dans le sang périphérique.

Un mois après, le malade est de nouveau hospitalisé dans le Service pour une anémie très importante. En effet, l'hémogramme est le suivant :

Hématies 1 400 000/mm³
Leucocytes 12 400/mm³

Granulocytes neutrophiles .. 36
Granulocytes éosinophiles .. 1
Granulocytes basophiles 14
Lymphocytes petits 15
Lymphocytes grands 1
Myéloblastes 16
Promyélocytes 3
Myélocytes neutrophiles 10
Métamyélocytes neutrophiles 4

La vitesse de sédimentation est de 155 à la première heure, et de 175 à la deuxième heure.

Le reste du bilan biologique montre un taux de cholestérol abaissé (1,40 g) ; les radios, pulmonaires et osseuses, sont normales.

D'autre part, le myélogramme du 13 juillet 1962 signe l'acutisation de cette leucémie myéloïde chronique :

Eléments granuleux : 97,2 % dont 81,2 % de myéloblastes
Eléments hyalins : 1,8 %
Erythroblastes : 1 %
Mégacaryocytes présents.

Malgré des transfusions sanguines répétées (12), un traitement par le Cortancyl (50 mg, puis 100 mg), l'anémie persiste et la leucocytose s'accentue. En effet, le 13 juillet 1962 :

Hématies	2 800 000/mm³
Leucocytes	110 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	7
Granulocytes basophiles	4
Lymphocytes petits	20
Myéloblastes	57
Promyélocytes	16
Myélocytes neutrophiles	9
Métamyélocytes neutrophiles	2

Enfin, 15 jours après, cette leucocytose atteint un chiffre très important, et la formule montre :

Hématies	2 500 000/mm³
Leucocytes	740 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	1
Granulocytes basophiles	3
Lymphocytes petits	7
Myéloblastes	33
Promyélocytes	34
Myélocytes neutrophiles	2

L'état du malade s'aggrave de plus en plus, et présente des vomissements, de la température, une splénomégalie palpable de 3 travers de doigt, et une pigmentation prononcée des téguments.

Il meurt le 27 juillet 1962.

L'évolution a duré 32 mois.

En résumé : Homme de 40 ans qui a présenté une leucémie myéloïde chronique typique traitée par radiothérapie splénique au début, puis par le misulban, lors des rechutes.

L'acutisation de sa leucose myéloïde chronique s'est produite d'emblée, au cours d'une rechute et malgré les traitements continus institués pendant cette phase

terminale, la leucocytose n'a fait qu'augmenter, de même que le taux des myéloblastes dans le sang périphérique. Le malade décède après 32 mois d'évolution dans un tableau de transformation aiguë typique.

OBSERVATION N° 29 — (63 - 789)

M. B... (Paul), âgé de 55 ans, travaillant dans la confection, a été hospitalisé dans le Service de Clinique Médicale Sud le 29 avril 1963.

Dans ses antécédents, on ne note rien de particulier. L'histoire de sa maladie actuelle remonte à 1957, où, à l'occasion d'un hémogramme, une leucémie myéloïde chronique est découverte.

En effet, l'hémogramme du 19 février 1957 montrait une leucocytose de 116 000 et la présence, dans le sang périphérique, de cellules immatures.

De 1957 au 29 avril 1963, ce malade a fait plusieurs cures de Misulban qui ont donné de bons résultats.

Le malade est hospitalisé actuellement dans le Service, pour une anémie. L'hémogramme effectué à l'entrée, objective cette anémie.

Hématies	2 800 000/mm³
Leucocytes	19 400/mm³
Plaquettes	129 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	42
Granulocytes basophiles	1
Lymphocytes petits	10
Lymphocytes grands	3
Monocytes	1
Myéloblastes	6
Promyélocytes	1
Myélocytes neutrophiles	13
Métamyélocytes neutrophiles	23

La vitesse de sédimentation est de 137 à la première heure et de 140 à la deuxième heure.

Le myélogramme montre :

Eléments granuleux : 85,8 % dont 5,2 % de myéloblastes
Eléments hyalins : 13,6 %
Erythroblastes : 0,6 %
Mégacaryocytes non rencontrés.

Le malade ne reste que 5 jours dans le Service, pour recevoir une série de transfusions sanguines (3 transfusions).

A sa sortie du Service, le 4 mai 1963, le taux des globules rouges est remonté à 3 600 000, les leucocytes ont diminué : 9 000, mais il persiste dans le sang périphérique 5 myéloblastes. Aussi, le malade est-il mis au Misulban à la dose de 3 comprimés par jour.

Dix jours après, le malade est de nouveau hospitalisé, pour une atteinte très marquée de l'état général, une anémie. A l'examen, on note une splénomégalie d'un travers de main et des signes hémorragiques.

L'hémogramme du 14 mai 1963 montre :

Hématies	2 700 000/mm³
Leucocytes	70 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	5
Lymphocytes petits	2
Leucoblastes	93

Le malade est aussitôt mis au Solumédrol intraveineux, à la dose de 50 mg par jour, puis 100 mg. Sous l'effet du traitement on assiste à une diminution de la leucocytose et à l'apparition d'une leucopénie, l'anémie persiste, le taux des leucoblastes dans le sang périphérique diminue, comme le montrent les hémogrammes suivants :

Le 17 mai 1963 :

Hématies	2 800 000/mm³
Leucocytes	2 800/mm³
Leucoblastes	66

Le 22 mai 1963 :

Hématies	2 800 000/mm³
Leucocytes	500/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	78
Lymphocytes petits	8
Lymphocytes grands	4
Leucoblastes	5
Myélocytes neutrophiles	2
Métamyélocytes neutrophiles	3

La vitesse de sédimentation est de 148 à la première heure et de 150 à la deuxième heure.

Le malade quitte le Service dans un état général alarmant,, avec température, et décède en juin 1963.

En résumé : Il s'agit d'un homme de 55 ans qui a présenté une leucémie myéloïde chronique typique, découverte lors d'un examen de sang fortuit. Le malade a été traité pendant 6 ans par le misulban, en plusieurs cures, qui ont donné de bons résultats cliniques et hématologiques.

L'acutisation de son affection s'est produite en mai 1963, et le traitement continu par le solumédrol à haute dose (100 mg/jour), institué à cette phase avancée de la maladie, a provoqué une leucopénie et une diminution des cellules leucoblastiques dans le sang périphérique.

Le malade décède après une évolution de 76 mois dans un tableau de transformation aiguë avec leucopénie.

Comme le montrent ces deux observations, le mode de terminaison lors des transformations myéloblastiques de la leucémie myéloïde chronique peut se faire, sur le plan hématologique, soit dans un tableau d'hyperleucocytose, soit dans un tableau de leucopénie.

Quant au myélogramme, il signe généralement la transformation par augmentation des cellules blastiques.

Les deux exemples suivants illustrent cette transformation :

OBSERVATION N° 25

Myélogramme de début :
- Eléments granuleux : 88,2 % dont 2,2 % de Myéloblastes
- Eléments hyalins : 5,4 %
- Erythroblastes : 6,4 %
- Mégacaryocytes : présents

Myélogramme en période aiguë :
- Eléments granuleux : 91,4 % dont 19,4 % de Myéloblastes
- Eléments hyalins : 7,6 %
- Erythroblastes : 1 %
- Mégacaryocytes : non rencontrés

OBSERVATION N° 6

Myélogramme de début :
- Eléments granuleux : 93,6 % dont 0,8 % de Myéloblastes
- Eléments hyalins : 2,6 %
- Erythroblastes : 3,8 %
- Mégacaryocytes : présents

Myélogramme en période aiguë :
- Eléments granuleux : 90,2 % dont 47,8 % de Myéloblastes
- Eléments hyalins : 2,2 %
- Erythroblastes : 1,2 %
- Cellules monocytoïdes 6,4 %
- Mégacaryocytes : non rencontrés

Ces deux exemples montrent bien une transformation myéloblastique, mais ne possédant que peu de

myélogrammes en période aiguë, nous ne pouvons généraliser.

D'ailleurs, G. Mathé (48) avance l'hypothèse que les sujets atteints de leucémie myéloïde chronique feraient une seconde leucémie. En effet, étudiant un nombre élevé de frottis de telles transformations, il souligne la rareté des transformations myéloblastiques et la fréquence des proliférations monoblastiques et lymphoblastiques.

Nous avons soulevé une telle hypothèse pour un de nos malades, aussi rapportons-nous cette observation :

OBSERVATION N° 77 — (64 - 51)

M. D... (Georges), âgé de 43 ans, agriculteur, présente une leucémie myéloïde chronique, découverte en juin 1962, à Alger.

Dans ses antécédents, on note :

— de fréquents malaises post-prandiaux ;

— en avril 1962, une constipation opiniâtre, traitée par le MER 29.

Fin mai 1962, il consulte son médecin traitant, qui découvre une importante splénomégalie débordant la ligne ombilicale, ferme, régulière. On ne note ni adénopathie, ni signes hémorragiques.

L'hémogramme du début est le suivant :

Hématies	4 100 000/mm³
Leucocytes	307 000/mm³
Valeur globulaire	1
Granulocytes neutrophiles ..	61
Granulocytes éosinophiles ..	3
Granulocytes basophiles	4,5
Lymphocytes petits	0,5
Normoblastes	2,5
Myéloblastes	1
Promyélocytes	12
Myélocytes neutrophiles	5
Métamyélocytes neutrophiles	10
Métamyélocytes éosinophiles	0,5

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est porté et le malade est traité par la radiothérapie splénique, 10 séances au total, à partir du 20 juin 1962.

Sous l'effet du traitement, on assiste à une amélioration clinique et hématologique, confirmée par l'hémogramme du 14 août 1962 :

Hématies 4 300 000/mm³
Leucocytes 2 900/mm³
Plaquettes 230 000/mm³

Granulocytes neutrophiles .. 67
Granulocytes éosinophiles .. 2
Lymphocytes petits 24
Monocytes 7

Cette rémission clinique et hématologique va durer 2 mois.

En effet, le 4 octobre 1962, le malade présente une rechute hématologique.

(Hématies : 4 750 000/mm³, Leucocytes : 60 300/mm³.)

Un traitement par le Misulban est institué à la dose de 3 comprimés par jour et une nouvelle rémission est obtenue le 1er décembre 1962, qui va durer 4 mois.

Le 28 mars 1963, nouvelle rechute hématologique (Hématies : 5 000 000/mm³, Leucocytes : 59 700/mm³), et reprise du Misulban à la dose de 2 comprimés par jour jusqu'au 1er juin 1963.

L'hémogramme de ce jour est alors sensiblement normal :

Hématies 5 100 000/mm³
Leucocytes 12 400/mm³

Le malade va présenter une nouvelle rémission clinique et hématologique qui va durer 4 mois, et, le 14 octobre 1963, on assiste de nouveau à une rechute hématologique (Hématies : 4 900 000/mm³, Leucocytes : 128 000/mm³).

Le Misulban à la dose de 3 comprimés par jour, puis 2 comprimés par jour est repris et son action va être très efficace. En effet, le 6 décembre 1963, le malade est vu à la consultation du Service et l'hémogramme de ce jour est normal :

Hématies 5 100 000/mm³
Leucocytes 8 000/mm³

Granulocytes neutrophiles .. 85
Granulocytes éosinophiles .. 0,5
Lymphocytes petits 6,5
Lymphocytes grands 6
Monocytes 2

Sur le plan clinique, on note quelques adénopathies sus-claviculaires gauches et droites, et cervicales basse gauche, de la grosseur d'une noisette, dures, mobiles et non douloureuses.

L'état général est par ailleurs excellent, et la rate est normale. Ces adénopathies nous semblent donc, à première vue, être dues à des caries dentaires.

Devant cette amélioration clinique et hématologique, toute thérapeutique spécifique est arrêtée.

Mais le 16 janvier 1964, le malade revient à la consultation car il présente une atteinte marquée de l'état général et de la température.

A l'examen clinique, la rate est normale, on note toujours la présence des adénopathies découvertes lors de la consultation

du 6 décembre 1963, le fond de l'œil est normal et la radioscopie normale.

Un hémogramme de contrôle est demandé, qui montre alors :

Hématies	4 000 000/mm³
Leucocytes	34 800/mm³
Plaquettes	200 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	6
Granulocytes basophiles	2,5
Lymphocytes petits	2,5
Lymphocytes grands	1,5
Normoblastes	2
Myéloblastes	73,5
Promyélocytes	1,5
Myélocytes neutrophiles	1
Métamyélocytes neutrophiles	1
Myélocytes éosinophiles	1
Myélocytes basophiles	2,5

La vitesse de sédimentation est de 50 à la première heure.

On est surpris par cette acutisation subite, alors que le malade était en pleine rémission hématologique.

L'hospitalisation est alors décidée et le malade entre dans le Service le 20 janvier 1964.

A l'entrée, le malade est très asthénique, pâle, anorexique ; à l'examen clinique, on note toujours la présence des adénopathies, mais la rate est normale, et il n'y a pas de signes hémorragiques.

L'hémogramme, à l'entrée dans le Service, est le suivant :

Hématies	4 000 000/mm³
Leucocytes	7 800/mm³
Plaquettes	40 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	31
Granulocytes basophiles	3
Lymphocytes petits	6
Lymphocytes grands	5
Normoblastes	2
Myéloblastes	46
Myélocytes éosinophiles	2
Myélocytes neutrophiles	2
Métamyélocytes neutrophiles	5

Le malade est aussitôt mis au Solumédrol intra-veineux à la dose 100 mg par jour et, malgré ce traitement, il décède le 23 janvier 1964, dans un tableau de transformation aiguë, avec hyperthermie et hémorragies.

En résumé : Il s'agit d'un homme de 43 ans qui a présenté une leucémie myéloïde chronique typique, traitée par la radiothérapie splénique au début, et par le misulban, lors des rechutes.

Alors que le malade était en pleine rémission clinique et hématologique, on a noté la présence d'adénopathies et l'apparition brutale, dans le sang périphérique, de cellules immatures blastiques.

Il semblerait donc que ce malade ait présenté une seconde leucémie, de type lymphoblastique suraigu mais, malheureusement, nous ne possédons aucun frottis médullaire ni aucune biopsie ganglionnaire qui puissent confirmer cette hypothèse.

III. — LE TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

En raison de la splénomégalie, symptôme majeur et facile à mettre en évidence, et de la leucocytose granulocytaire considérable, signes constants de cette affection, la leucémie myéloïde chronique représente probablement l'hémopathie sur laquelle l'efficacité des différentes thérapeutiques est la plus facile à apprécier.

Parmi les nombreux traitements proposés, il faut citer :

a) les radiations ionisantes : avec radiothérapie splénique ou l'utilisation du radiophosphore ;

b) la chimiothérapie : avec uréthane, les dérivés de la colchicine, le busulfan (myléran) et des antipuriques, comme la 6 mercapto-purine (purinéthol) ;

c) la splénectomie, pratiquée dans la splénomégalie myéloïde, et proposée par certains auteurs dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (forme hypersplénomégalique).

Dans le Service de Clinique Médicale Sud, les deux seules thérapeutiques envisagées dans le traitement d'une leucémie myéloïde chronique non compliquée, sont la radiothérapie splénique et la chimiothérapie par le misulban.

Dans l'un et l'autre cas, on obtient des rémissions cliniques et hématologiques en apparence complètes, mais dont la durée va en diminuant, au fur et à mesure que l'évolution se poursuit.

Nos malades ont été traités soit par la radiothérapie splénique seule, soit par la chimiothérapie d'emblée, soit par les deux thérapeutiques, la radiothérapie étant préférée pour le traitement d'attaque, et la chimiothérapie pour le traitement d'entretien.

D'une façon générale, le choix du traitement a été conduit davantage par des considérations d'ordre pratique ou psychologique que par la notion de supériorité de l'une ou l'autre médication.

En effet, sur le plan pratique, la radiothérapie exige la possibilité pour le malade de se rendre régulièrement dans un cabinet ou service spécialisé. Le misulban peut être facilement administré à domicile, loin de tout spécialiste, sous la surveillance du médecin traitant, avec de rares contrôles hématologiques.

Sur le plan psychologique, malgré la réputation fâcheuse de la radiothérapie, cette méthode a l'avantage de donner un résultat rapide, faisant fondre « la tumeur » et normalisant la formule sanguine. Avec le misulban, la rémission se produit de façon aussi complète, mais demande un temps plus long, assez variable avec les sujets.

Pour ces raisons, il ne nous est pas possible de porter un jugement sur la valeur respective de ces deux méthodes, ceci d'autant plus que nous avons en général réservé le misulban dans les formes à début anémique, pour lesquelles on pouvait redouter une évolution subaiguë ou une transformation myéloblastique.

En effet, au stade de la transformation aiguë, la radiothérapie comme le misulban sont inefficaces. La radiothérapie risque en outre d'aggraver l'anémie.

D'une façon générale, nous n'avons pas observé d'autres incidents imputables à la radiothérapie, que le classique mal des rayons, le plus souvent bénin chez les malades ainsi traités. Chez un d'entre eux, une crise de goutte semble avoir été déclenchée par la radiothérapie, probablement du fait de l'action leucolytique.

Le misulban est en général bien toléré ; il a entraîné quelquefois une aménorrhée, plus rarement une pigmentation : par contre, malgré une surveillance hématologique très bonne, nous avons noté chez 3 malades un effet thrombopéniant, et chez 2 autres, une pancytopénie ; l'une d'entre elles, irréversible, a entraîné la mort de la malade. Nous résumons son observation ci-dessous :

OBSERVATION N° 7

Mme M... (Marie), âgée de 27 ans, a présenté une leucémie myéloïde chronique, découverte en mars 1960. Elle suit un premier traitement par radiothérapie splénique, qui provoque une rémission clinique et hématologique de bonne qualité, qui va durer 17 mois.

Cette malade rechute le 26 septembre 1961 (leucocytose à 157 000).

Elle est alors traitée par le Misulban à la dose de 3 comprimés par jour, du 28 septembre 1961 jusqu'au 30 décembre 1961.

L'hémogramme de ce jour montre une anémie à 3 260 000, une leucopénie (2 000) et une thrombopénie (60 000).

Malgré un traitement par le Cortancyl à la dose de 30 mg par jour, cette pancytopénie va aller en s'aggravant.

En effet, le 28 mars 1962, la malade est hospitalisée dans le Service du Professeur GADRAT, pour une anémie importante, gingivorragies, épistaxis et purpura pétéchial des membres inférieurs.

La malade est alors mise au Solumédrol intraveineux, à la dose de 100 mg par jour et même 200 mg par jour.

D'autre part, plusieurs transfusions sanguines sont administrées. Mais cette pancytopénie est rebelle à toute thérapeutique, et le 16 avril 1962, l'hémogramme montre :

Hématies	3 200 000/mm³
Leucocytes	1 200/mm³
Plaquettes	9 000/mm³
Granulocytes neutrophiles ..	6
Lymphocytes petits	24
Lymphocytes grands	60
Monocytes	10

La malade décède dans ce tableau de pancytopénie, le 10 avril 1962.

En résumé : Leucémie myéloïde chronique chez une femme de 27 ans traitée d'emblée par la radiothé-

rapie splénique. Rechute avec leucocytose traitée par le misulban, sans surveillance hématologique. Après 3 mois de ce traitement, on constate une pancytopénie irréversible qui entraînera la mort 3 mois 1/2 plus tard.

Des exemples de pancytopénie dus au misulban ont été rapportés par certains auteurs (Aubertin, David-Chausse, Roy et Fenelon [1] 2 cas). On ne peut cependant pas condamner cette thérapeutique qui, par ailleurs, a donné des résultats remarquables. Soulignons d'autre part que cette pancytopénie n'est pas toujours irréversible : tel fut le cas pour un de nos malades, toujours en vie actuellement. Enfin, il faut noter que plusieurs de nos malades ont été traités au misulban pendant 3 et même 4 mois sans interruption, traitement répété lors des rechutes, sans qu'aucun inconvénient n'ait été remarqué.

En résumé, le traitement par le misulban présente de nombreux avantages : il est facile à administrer, évite souvent une hospitalisation au malade, il est de bonne tolérance et donne des rémissions de bonne qualité clinique et hématologique, à condition que des examens hématologiques soient faits régulièrement. Cependant, la radiothérapie reste toujours valable grâce à son action rapide et à son effet bénéfique sur les localisations osseuses de la maladie.

L'association des deux thérapeutiques paraît être une bonne formule et, de l'avis de nombreux auteurs (Bernard J., Mathe, Najean [9], Bousser, Duhamel, etc.), reste le traitement de base de la leucémie myéloïde chronique.

IV. — LA DUREE D'EVOLUTION

La leucémie myéloïde chronique reste, encore de nos jours, malgré les progrès thérapeutiques, une affection mortelle.

Etablir un tel diagnostic équivaut à condamner un malade à plus ou moins brève échéance. Si le pronostic reste fatal, nous disposons de thérapeutiques qui semblent prolonger la durée d'évolution, et en tout cas, en permettant des rémissions, donnent aux malades la possibilité de mener plus longtemps une vie en apparence normale.

Pour nous permettre de juger de telle ou telle méthode de traitement. il semble intéressant d'étudier la distribution des temps de survie et de déterminer ensuite le temps de survie moyen auquel peut espérer tout malade chez lequel vient d'être porté le diagnostic de leucémie myéloïde chronique.

Comme nous l'avons fait pour l'étude de la distribution des âges, nous allons représenter graphiquement les temps de survie. en établissant un histogramme :

— en abscisse, nous portons les survies en années, chaque intervalle de classe correspondant à 1 année :

— en ordonnée, le nombre de cas et les pourcentages correspondants.

L'étude du graphique de la figure 5 montre que cette distribution est asymétrique. Son maximum étant nettement plus rapproché des courtes que des longues survies.

En effet :

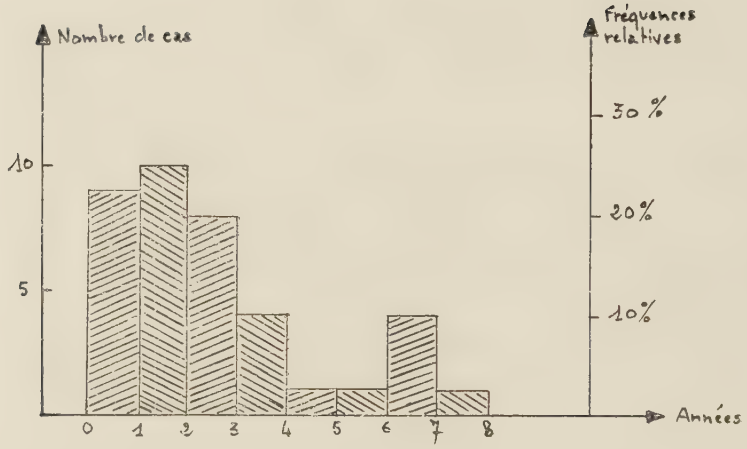

Figure 5

Distribution du temps de survie de 38 malades atteints de leucémie myéloïde chronique à partir de la date où le diagnostic a été porté

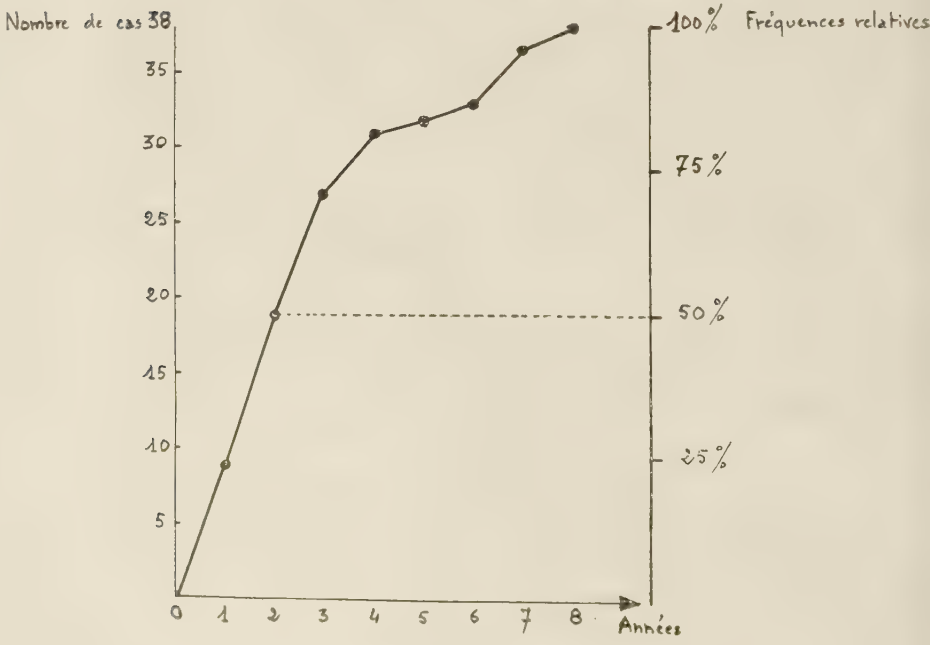

Figure 6

Diagramme cumulatif des décès

— 9 de nos malades ont eu une survie inférieure ou égale à 1 ans ;
— 10 entre 1 et 2 ans ;
— 8 entre 2 et 3 ans ;
— 4 entre 3 et 4 ans ;
— 1 entre 4 et 5 ans ;
— 1 entre 5 et 6 ans ;
— 4 entre 6 et 7 ans ;
— 1 entre 7 et 8 ans.

Si nous représentons un tel résultat sous forme de diagramme cumulatif de décès (graphique de la figure 6), en portant en abscisse les intervalles de classe, comme précédemment, et en ordonnée les fréquences cumulées, c'est-à-dire la somme des malades décédés depuis le début, on voit par exemple que la première année 23.6 % de nos malades sont morts ; à la fin de la deuxième année, 50 % de nos malades sont morts.

Nous pouvons donc dire que, d'après nos résultats, un malade sur deux est condamné à mourir dans les deux ans. Ce cap de deux ans passé, le malade a, semble-t-il, une chance sur deux de vivre deux ans de plus.

Pour calculer le temps de survie moyen, nous avons utilisé la moyenne arithmétique non groupée :

Soit X_1, X_2, X_n les temps de survie observés, le calcul de cette moyenne est donné par la formule suivante :

$$\frac{\Sigma\ X_1 + X_2 \ \ldots\ + X_n}{n}$$

(n étant le nombre de cas, soit : 38)

Notre moyenne arithmétique non groupée est de : 32 mois.

Ce temps de survie moyen peut être calculé différemment, en attribuant à toutes les observations d'une classe la valeur centrale de cette classe.

Valeur centrale des classes en mois	*Nombre de cas*
6 mois	9
18 »	10
30 »	8
42 »	4
54 »	1
66 »	1
78 »	4
90 »	1

Notre moyenne groupée est de : 30 mois.

La différence entre les moyennes groupée et non groupée est donc assez faible et nous pouvons considérer l'une ou l'autre comme temps de survie moyen de notre ensemble d'observations.

Notre moyenne est d'ailleurs comparable à celle des autres auteurs. En effet, Bouvet (20), sur une statistique portant sur 71 cas de leucémie myéloïde chronique, donne 34 mois comme temps moyen de survie. Tivey, sur une statistique de 1 094 cas, trouve une durée moyenne de survie de 2,7 ans, soit 31 mois. Gunz et ses Collab. (36) 26 mois.

En résumé, nous pouvons donc dire que la durée moyenne de survie est de l'ordre de 30 à 34 mois, mais on peut observer des évolutions plus longues (5, 6 et même 7 ans).

V. — LES ELEMENTS DU PRONOSTIC

Nous avons vu, en analysant les 38 observations de malades actuellement décédés, dont l'évolution a pu être suivie durant toute la durée de l'affection, que, si la durée moyenne de survie est de l'ordre de 30 à 32 mois, les écarts, par rapport à cette moyenne, sont considérables, allant de 1 à 91 mois.

Il nous a donc paru intéressant, en limitant notre étude à ce groupe de malades aujourd'hui décédés, d'essayer de dégager les critères étiologiques, cliniques, hématologiques et thérapeutiques du pronostic, c'est-à-dire, en réalité, de la durée de survie.

Nous avons retenu, pour cette étude, 4 ordres d'éléments :

1) l'âge,

2) l'importance de la splénomégalie,

3) les résultats de la numération globulaire,

4) le traitement.

1. — Durée d'évolution en fonction de l'age au début

Pour tenter de saisir une corrélation entre la durée d'évolution et l'âge du malade au moment où le diagnostic a été porté, nous avons construit le diagramme de la figure 7.

Il apparaît nettement qu'il n'est pas possible de dégager une corrélation. On peut cependant remarquer que, si d'une façon générale, la survie a été relativement longue chez nos deux plus jeunes malades, âgés de

moins de 25 ans, et courte chez nos 3 malades âgés de plus de 65 ans, aux âges intermédiaires, qui rassemblent la majorité des observations, la durée de survie varie entre 3 et 84 mois.

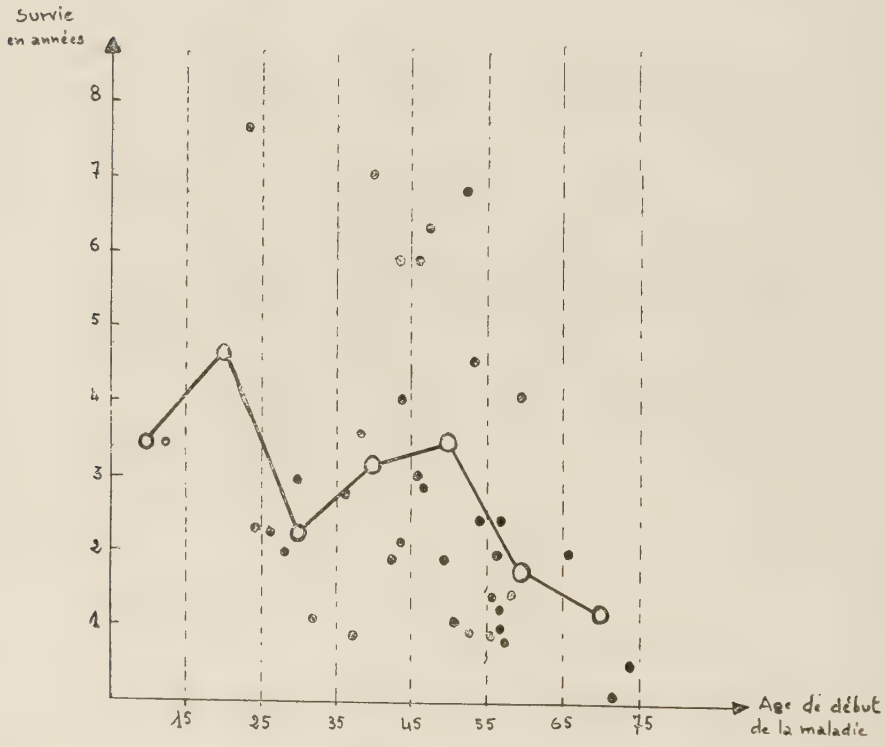

Figure 7

Corrélation entre le temps de survie et l'âge de début de la maladie

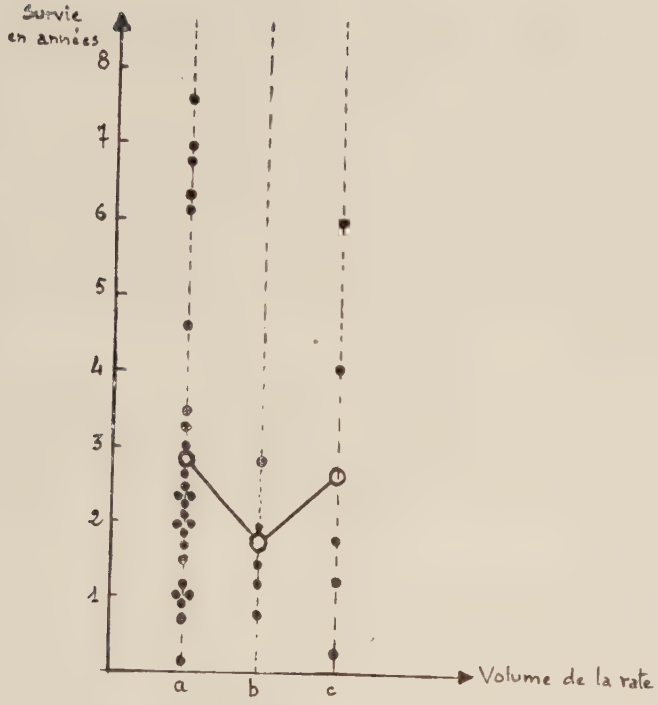

Figure 8

Corrélation entre le temps de survie et l'importance de la Splénomégalie

2. — Durée d'évolution en fonction de l'importance de la splénomégalie au début

Pour essayer d'apprécier dans quelle mesure la taille de la splénomégalie, constatée au moment où le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est établi, peut permettre de porter un pronostic quant à la durée de l'évolution, nous avons, en dépouillant les observations de nos 38 malades, distingué :

a) ceux dont la splénomégalie dépasse de plusieurs travers de doigt le rebord costal (26 cas) ;

b) ceux dont la splénomégalie importante atteint la ligne ombilicale (5 cas) ;

c) ceux dont la splénomégalie est considérable, arrivant dans la fosse iliaque (5 cas).

La confrontation de cette appréciation grossière avec le taux de survie montre qu'il n'est pas possible d'établir une corrélation entre l'importance de la splénomégalie et la durée d'évolution (diagramme de la figure 8).

Les splénomégalies considérables ont un taux de survie compris entre 3 et 71 mois, en moyenne 31 mois.

Lorsque la splénomégalie est modérée, le taux de survie est compris entre 1 et 91 mois, en moyenne 35 mois.

3. — Durée de l'évolution en fonction des résultats de la numération globulaire

Nous avons confronté les temps de survie de nos malades avec les résultats de l'hémogramme pratiqué au moment où le diagnostic de leucémie myéloïde chronique a été porté.

a) *Le taux des leucocytes :*

varie entre 40 000 et 600 000, et le diagramme de corrélation de la figure 9 montre qu'il n'est pas possible d'établir une relation sigificative entre le taux de la leucocytose initiale et la durée d'évolution.

b) *Le taux des hématies :*

Si le taux des leucocytes constaté à l'entrée ne permet pas plus que le volume de la splénomégalie de porter un pronostic quant à la tendance évolutive de l'affection, il paraîtrait logique d'attribuer à la

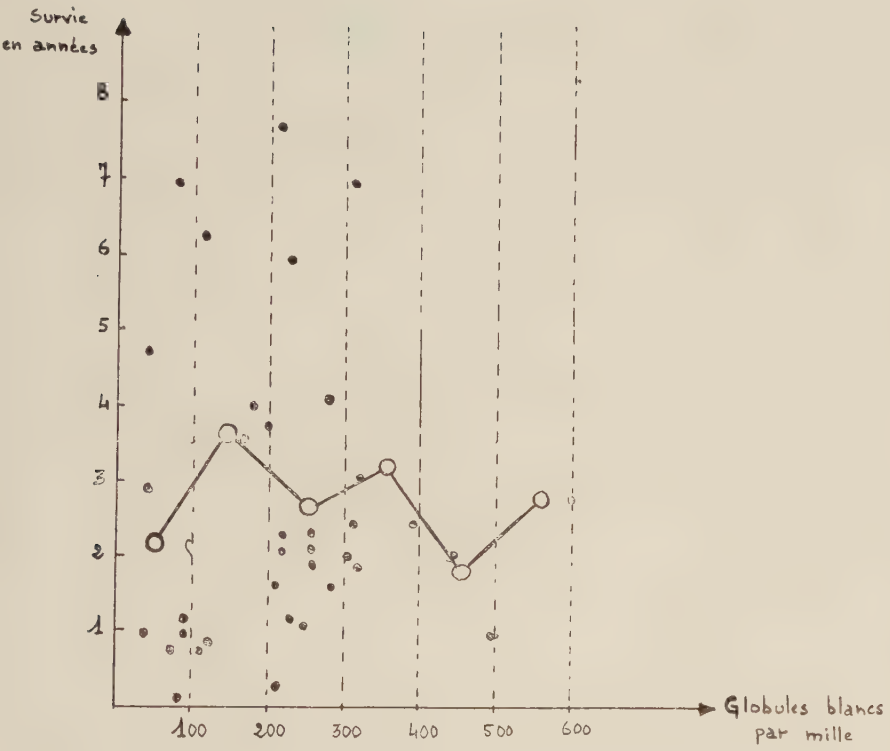

Figure 9

Corrélation entre le temps de survie et le chiffre initial de Globules blancs

constatation d'une anémie au début de l'affection une impression péjorative.

Le diagramme de la figure 10 a été établi pour analyser la corrélation possible entre le taux initial des hématies et la durée d'évolution de l'affection.

L'examen de ce graphique montre qu'il n'est pas possible de dégager une relation significative puisqu'un anémique à 2 500 000 a vécu plus de

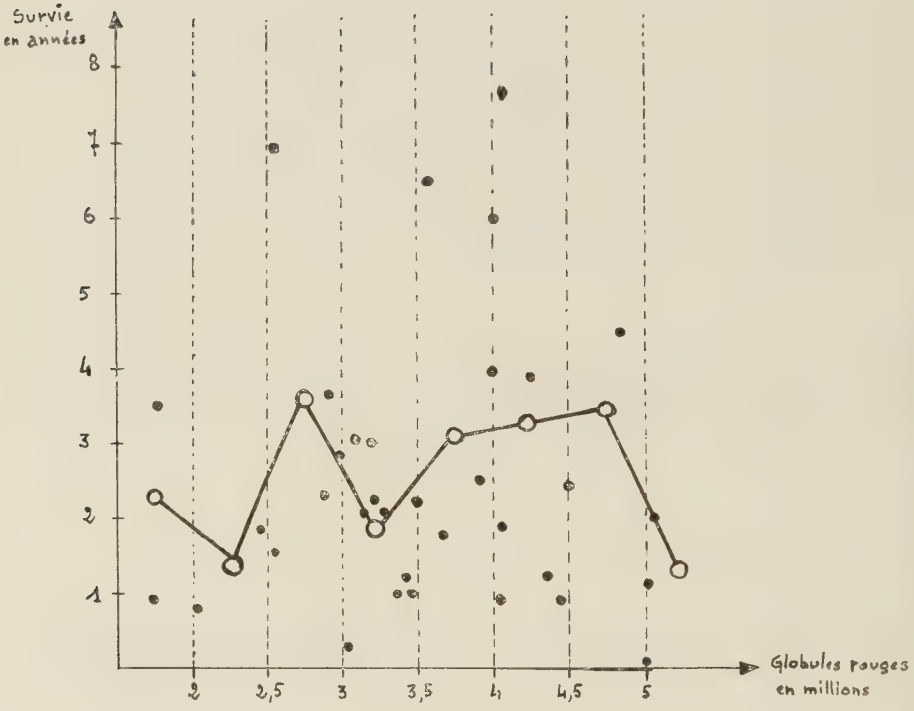

Figure 10

Corrélation entre le temps de survie et le chiffre initial de Globules rouges

6 ans, et 3 malades, qui avaient 5 000 000 de globules rouges, n'ont pas vécu 2 ans.

Pour confirmer l'inexistence de corrélation entre le taux de globules rouges au début de l'affection et la durée de survie, nous avons appliqué le test du X2, qui a donné le résultat suivant :

DURÉE DE SURVIE	NOMBRE DE GLOBULES ROUGES		TOTAL
	— de 3 500 000	+ de 3 500 000	
moins de 32 mois	14	10	24
plus de 32 mois	5	6	11
TOTAL	19	16	35

(Notre total est de 35 au lieu de 38 observations, car chez 3 de nos malades nous n'avons pu, malgré notre enquête, avoir le taux de globules rouges au début de l'affection.)

TEST du X 2 = 0,26 (NON SIGNIFICATIF)
(Correction de Yates) pour p = 0,05

Cependant, il faut souligner que l'importance du chiffre des globules rouges dans les leucémies est reconnue par de nombreux auteurs (Leavell, Forkner, Lawrence, Whitby et Britton), qui s'accordent à reconnaître le caractère péjoratif d'une anémie initiale. D'autre part, Bouvet (20), dans une étude portant sur 71 cas, conclut à « l'existence d'une corrélation entre le taux initial de globules rouges et le temps de survie. Ce chiffre a donc une valeur pronostique ».

4. — Durée de l'évolution en fonction du traitement

Pour les raisons exposées plus haut, il ne nous est pas possible d'apprécier dans quelle mesure le traitement institué (radiothérapie ou busulfan) et les modalités de conduite de ces thérapeutiques ont pu modifier l'évolution, et notamment le temps de survie de nos malades.

Nous nous bornerons simplement à indiquer que :

— 2 de nos malades ont été exclusivement traités par la radiothérapie.

Dans le premier cas, il s'agit d'un homme de 29 ans qui présentait une leucémie myéloïde chronique, découverte à l'occasion d'une asthénie importante. Cette leucémie fut traitée par la radiothérapie splénique au début de l'affection (3 champs : antérieur, postérieur et latéral, 150 r par champ et par séance), et également lors des rechutes. En effet, 3 mois après sa première rémission clinique et hématologique, le malade présentait une rechute hématologique traitée par la radiothérapie splénique, en 3 champs, antérieur, postérieur et latéral, 600 r par champ. La deuxième rechute fut plus sévère sur le plan clinique (état général très altéré, hyperthermie, douleurs osseuses) et également sur le plan hématologique (anémie et hyperleucocytose). Malgré une 3e cure par la radiothérapie splénique, l'état clinique et hématologique du malade n'a fait que s'aggraver, et il décède dans un tableau d'hyperthermie, de splénomégalie irréductible et coma terminal. Cette leucémie myéloïde chronique a eu une durée d'évolution de 22 mois.

Le deuxième cas concerne un homme de 49 ans qui découvre lui-même une importante tumeur dans la fosse iliaque gauche, et on porte le diagnostic de leucémie myéloïde chronique. Ce malade est traité au début de son affection par la radiothérapie splénique (100 r par champ, sur deux champs spléniques). La première rémission clinique et hématologique obtenue va durer 1 mois, et on note alors une rechute très sévère sur le plan clinique (atteinte très marquée de l'état général, hématome sous-cutané au niveau de la jambe gauche, splénomégalie très importante et dure), et sur le plan hématologique (anémie et hyperleucocytose). Le malade décède dans un tableau d'hémorragie cérébrale, avec inondation ventriculaire probable. L'évolution de cette

leucémie myéloïde chronique traitée par la radiothérapie splénique a duré 3 mois.

— Parmi nos quelques malades traités exclusivement par le misulban, nous résumerons les 2 observations les plus démonstratives.

Dans le premier cas, il s'agit d'un homme de 49 ans, atteint de leucémie myéloïde chronique, découverte à l'occasion d'un hémogramme fortuit. Le malade est traité, dès le début de son affection, par le misulban, à la dose de 3 comprimés par jour pendant 3 semaines, et 2 comprimés par jour pendant 1 mois. La première rémission obtenue est de bonne qualité clinique et hématologique. Le malade va alors présenter une série de rémissions et rechutes, traitées par le misulban, avec succès. Mais, au fur et à mesure de l'évolution de l'affection, l'efficacité de la chimiothérapie s'épuise, et le malade meurt dans un tableau de transformation aiguë (hémorragies et hyperthermie), au bout de 76 mois d'évolution.

Le deuxième cas concerne un homme de 71 ans, hospitalisé dans le Service de Clinique Médicale Sud, pour une hépato-splénomégalie. Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique est porté, et le malade est aussitôt traité par le misulban, à la dose de 2 comprimés par jour. Malgré cette thérapeutique, le malade décède dans un tableau d'ictus apoplectique (accident imputable à l'importance de la thrombocytose), au bout d'un mois d'évolution.

Seule une étude comparée portant sur un grand nombre d'observations traitées par l'une ou l'autre thérapeutique, le choix de celle-ci étant fait absolument au hasard, pourrait permettre de porter un jugement valable de l'action du traitement sur la durée d'évolution.

Il n'appartient pas à ce Service de Clinique Médicale de faire une telle comparaison.

CONCLUSIONS

I. — Le dépouillement de 72 observations de malades, pour la très grande majorité adultes, atteints de leucémie myéloïde chronique, et observés à la Clinique Médicale Sud. en 10 ans, permet d'analyser quelques caractères généraux de cette affection :

— Il n'est pas possible de tirer des conclusions de l'origine géographique, ou de l'habitat de nos malades ;

— L'enquête professionnelle permet de retrouver seulement 3 cas où l'exposition aux hydrocarbures ou aux rayons X a pu jouer un rôle ;

— Nous avons observé une égale fréquence dans les deux sexes. mais une prédominance de l'affection entre 46 et 65 ans ;

— Rien de significatif n'a pu être retenu de l'enquête familiale, ou de l'étude des antécédents pathologiques ;

— Nous avons été surpris de constater une recrudescence de l'affection en automne et au début de l'hiver, avec une fréquence particulièrement élevée en mai et en juin ;

— Dans près des 2/3 des cas, le premier signe de l'affection est une splénomégalie, le plus souvent isolée, parfois associée à une asthénie ou à une hépatomégalie ; dans 7 cas sur 72 l'hémogramme systématique conduit à faire le diagnostic ;

— A la période d'état, outre la splénomégalie, symptôme majeur, 25 % de nos sujets ont présenté des signes hémorragiques ;

— Dans la moitié de nos cas, il existe d'emblée une anémie notable à moins de 3 500 000/mm^3, avec une leucocytose marquée au-dessus de 200 000/mm^3 ; nous avons retrouvé de façon constante les données classiques du frottis leucocytaire ou du myélogramme ;

— Nous rapportons 4 observations de leucémie myéloïde chronique associée à d'autres affections (1 maladie de Besnier-Boeck Schaumann et 3 épithéliomas) ; la chronologie du cancer par rapport à la leucose est variable et demande à être discutée.

II. — Sur les 72 malades observés, 38 sont décédés et, nous limitant à l'analyse de ces derniers dossiers, nous avons tenté de préciser les modalités d'évolution et les éléments pronostiques de cette affection :

— La durée d'évolution varie de 1 mois à plus de 7 ans. Le quart des malades meurt dans l'année et la moitié dans les deux ans ; on peut donc décrire des formes à marche rapide et des formes à évolution prolongée ;

— Les complications sont variées et conformes aux descriptions classiques ;

— La terminaison est le fait, le plus souvent, d'une transformation aiguë (41 %), ou d'une complication terminale ;

— Le pronostic, s'il est encore irrémédiablement fatal, comporte cependant une certaine inconnue quant à la durée d'évolution. Il ne semble pas possible d'accorder une signification pronostique

- à l'âge de début,
- à l'importance de la splénomégalie,
- au taux initial de la leucocytose,
- au taux initial de globules rouges. En effet, s'il est classique d'accorder à l'anémie initiale un caractère péjoratif, cette note ne ressort pas clairement du dépouillement de nos observations.

— Il ne semble pas possible, à l'heure actuelle, de porter un jugement sur le choix et la conduite du traitement : le nombre de cas observés est trop restreint, et l'essai comparatif n'a pas été conduit de façon rigoureuse.

Une statistique homogène comme celle que nous présentons apporte des éléments cliniques et biologiques qui viennent confirmer les données classiques. Mais elle ne permet pas d'élucider le mystère étio-pathogénique de la leucémie myéloïde chronique, ni de fournir des éléments d'appréciation de la durée d'évolution.

Le jour où un traitement efficace nous sera proposé, des études de ce genre aideront probablement à en préciser les indications et à en juger les résultats.

Vu : *Le Président*,
GADRAT

Vu : *Le Doyen*,
LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer :
21 avril 1964
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
A. LOYEN

BIBLIOGRAPHIE

1. Aubertin (E.), David-Chausse (Fr.), Roy (A.), Fenelon (J.). — A propos de deux cas de pancytopénie au cours du traitement par le Midulban. *Journ. de Méd. Bordeaux,* 1960, *9,* 939-942.
2. Banide (P.). — La goutte dans les hémopathies. *Thèse,* Toulouse, 1958, n° 25.
3. Bernard (J.). — Les causes des leucémies. *Rev. Prat.,* 1963, XIII, *16,* 1959-1967.
4. Bernard (J.). — *Maladies du sang.* Paris, Flammarion, 1954, 345.
5. Bernard (J.). — Formes déterminées par le Benzène et par les radiations. Colloque sur les aspects actuels de la leucémie myéloïde chronique (organisé par le Pr. Marchal, le 13-4-1959). *C.R. in Sem. Hôp. Paris,* 1959, *35,* 2646-47.
6. Bernard (J.). — L'épidémiologie des leucémies. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.,* 1962, *2,* 113.
7. Bernard (J.), Bessis (M.). — *Abrégé d'Hématologie.* Masson et Cie, édit., Paris, 1963.
8. Bernard (J.), Bessis (M.), Boiron (M.), Thiery (J.P.) et Zajdelaf. — La différenciation des cellules leucémiques. *Nouv Rev. Fr. Hémat.,* 1962, 2, 702-714.
9. Bernard (J.), Mathé (G.), Najean (Y.). — Traitement de 50 leucémies myéloïdes chroniques par le 1-4 diméthane sulfonyl-oxybutane. *Sem. Hôp. Paris,* 1955, *31,* 3082-87.
10. Bernard (J.), Seligmann (M.), Kvicala (R.). — La transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.,* 1959, *4,* 1024-35.
11. Bernard (J.), Seligmann (M.), Acar (J.). — Leucémie myéloïde chronique chez l'enfant (Etude de 20 Observations). *Arch. Fr. Pédiat.,* 1962, *7,* 881-894.
12. Bessis (M.), Dreyfus (B.). — Considérations sur les leucémies humaines. *Sem. Hôp. Paris,* 1948, *24,* 1739-49.
13. Bricaire (H.), Mathieu de Fossey (B.). — L'endocrinologie en 1962. *Rev. Prat.,* 1962, XIII, 1411.
14. Bousser (J.). — La leucémie myéloïde. *Rev. Prat.,* 1955, *25,* 2583-93.
15. Bousser (J.). — Les transformations leucoblastiques des hémopathies chroniques. *Rev. Prat.,* 1963, XIII, *16,* 2017-24).
16. Bousser (J.), Benhamou (J.P.), Salomon (J.C.). — Les lésions osseuses au cours des syndromes myéloprolifératifs de l'adulte. *Sang,* 1960, *2,* 159-182.
17. Bousser (J.), Christol (D.), Outzekowsky (G.). — Le début de la leucose myéloïde chronique. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.,* 1962, *2,* 358-69.
18. Bousser (J.), Joubaud (F.). — Les leucémies myéloïdes sans splénomégalie. Colloque sur les aspects actuels de la leucémie myéloïde chronique (organisé par le Pr. Marchal, le 13-4-1959). *C.R. in Sem. Hôp Paris,* 1959, *35,* 2646.
19. Bousser (J.), Tara (S.). — A propos de trois cas de leucémie myéloïde chronique provoqués par le Benzol. *Arch. M. P.,* 1951, *12.*
20. Bouvet (R.). — Etude statistique de 100 cas de leucémie myéloïde chronique et leur traitement radiothérapique. *Thèse,* Lyon, 1955, n° 89.
21. Chevallier (P.). — Les hémorragies des leucémies myéloïdes chroniques. *Bull Acad. Méd.,* 1953, *137,* 528-33.
22. Cline (M.J.), Berlin (N.I.). — Patterns of anemia in chronic myelocytic leukaemia. *Cancer,* 1963, XVI, *5.*

23. Dameshek (W.), Granville (N.B.), Rubio (F.Jr.). — Therapy of the myeloproliferative disorders with Myleran. *Ann. of the New-York Acad. of Sci.*, 1958, 68, *Art. 3*, 1001-6.
24. Daver (J.). — Aspects cliniques et cytologiques des leucoses (A propos de 100 observations). *Thèse*, Toulouse, 1958, n° 67.
25. Debray (M.J.). — L'acutisation de la leucémie myéloïde chronique. Colloque sur les aspects actuels de la leucémie myéloïde chronique (organisé par le Pr. Marchal, le 13-4-1959). *C.R. in Sem. Hôp. Paris*, 1959, *35*, 2647.
26. Doue (Ph.). — Comment meurent les leucémies myéloïdes ? *Thèse*, Paris, 1959, n° 315.
27. Duhamel (G.). — Les syndromes myéloprolifératifs. *Le Progrès Médical*, 1963, *7*, 257-60.
28. Duhamel (G.), Marchal (G.). — Les transformations mégacaryocytaires. Colloque sur les aspects actuels de la leucémie myéloïde (organisé par le Pr. Marchal, le 13-4-1959). *C.R. in Sem. Hôp. Paris*, 1959, *35*, 2647.
29. Fiehrer (A.). — Le médecin devant les problèmes de la leucémie myéloïde. *Gaz. Hôp.*, 1961, *4*, 161-7.
30. Gadrat (J.), Serié (Ch.). — L'uréthane dans le traitement des leucoses chroniques. *Toulouse Méd.*, 1949, *50*, 585-91.
31. Gadrat (J.), Monnier (J.), Bernadet (P.), Bourse (R.). — Les grands hématomes de la leucémie myéloïde. *Progrès Méd.*, 1964 (*sous presse*).
31. Gadrat (J.), Monnier (J.), Bernadet (P.), Bourse (R.). — Monstrueux hématome leucémique de la paroi thoracique. *Soc. Méd., Chir. et Pharm. de Toulouse*, 17 décembre 1963.
32. Gélin (G.). — *Cliniques hématologiques*. G. Doin, édit., Paris, 1957.
33. Giraud (G.), Cazal (P.), Latour (H.), Izarn (P.), Levya-Puech (P.), Barjou (P.), Ribstein (M.). — Syndrome hémorragique mortel par fibrinolyse aiguë au cours d'une leucémie myéloïde. *Montpellier Méd.*, 1954, *46*, n° 6, 687-93.
34. Guasch (J.). — Hérédité des leucoses. *Sang*, 1954, *25*.
35. Guichard (A.), Alex (R.), Vauzelle (J.L.), Loire (R.), Didier-Laurent (J.F.). — L'association épithélioma-leucémie. Leuco-carcinomes et carcino-leucémies (A propos de 4 ca personnels). *Lyon Méd.*, 1963, *37*, 395-416.
36. Gunz (F.W.), Campbell (A.J.), Goldstein (A.M.). — The treatment of chronic leukaemia. *New Zealand Medical J.*, 1961, 60, 350, 441-9.
37. Introzzi (P.). — Leucémie myéloïde. *Encycl. M.C. - Le Sang*, 1960, 13.011 B 10.
38. Izarn (P.). — Les thromboses de la leucémie myéloïde. Colloque sur les aspects actuel de la leucémie myéloïde chronique (organisé par le Pr. Marchal, le 13-4-1959). *C.R. in Sem. Hôp. Paris*, 1959, *35*, 2646.
39. Julien (J.L.). — Fibrose pulmonaire interstitielle induite par le Myléran. *Rec. Période. E.M.C. - Poumon*, 1961, 42-43, *3*.
40 Justin-Besançon (L.), Pequignot (H.), Etienne (J.P.), Monsallier (J.F.). — Leucose myéloïde chronique et radio-diagnostic. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, *36*, 2377-81.
41. Kyle (R.A.), Schwartz (R.S.), Oliner (H.L.), Dameshek (W.). — A syndrome clinically resembling adrenal cortical insufficiency associated with long term Myleran therapy. *Journ. of Lab. Clin. Med.*, 1961, *58*, 935.
42. Lamy (J.). — La leucémie myéloïde chez l'enfant. A propos de 6 observations. *Thèse*, Lyon, 1961, n° 78.
43. Lejeune (J.). — Rôle de la cytogénétique dans l'étude des processus néoplasiques. *Rev. Prat.*, 1963, XIII :
44. Maleysson (M.). — Contribution à l'étude du traitement de la leucémie myéloïde chronique par la 6 mercapto-purine (A propos de 22 observations). *Thèse*, Lyon, 1961, n° 95.
45. Malinvaud (G.). — Les asepcts cliniques et biologiques de la leucémie myéloïde chronique en fonction des traitements modernes. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, *36*, 2387-90.

46 Marchal (G.). — Le traitement par le Myléran. Le traitement des poussées aiguës. Les formes à basocytes. Colloque sur les aspects actuel de la leucémie myéloïde chronique (organisé par le Pr. Marchal, le 13-4-1959). *C.R. in Sem. Hôp. Paris,* 1959, *35,* 2647.

47. Marchal (G.), Leroux (E.), Samama. — La prédisposition hémorragique et le syndrome hémorragipare. Colloque sur les aspects actuels de la leucémie myéloïde chronique (organisé par le Pr. Marchal, le 13-4-1959). *C.R. in Sem. Hôp. Paris,* 1959, *35,* 2646.

48. Mathé (G.). — Nomenclature et classification des leucémies et hématosarcomes. La place des leucémies aiguës et de leurs diverses variétés. *Rev. Prat.,* 1963, XIII, *16,* 2049-65.

49. May (J.P.). — La radiothérapie des leucémies myéloïdes. Colloque sur les aspects actuel de la leucémie myéloïde chronique (organisé par le Pr. Marchal, le 13-4-1959). *C.R. in Sem. Hôp. Paris,* 1959, *35,* 2647-48.

50. Najean (Y.). — Leucoses chroniques (Notes de Cancérologie). *Le Concours Médical,* 1959, 1837-8.

51. Olmer (J.), Muratore (R.). — Les formes fébriles de la leucémie myéloïde chronique. Colloque sur les aspects actuels de la leucémie myéloïde chronique (organisé par le Pr. Marchal, le 13-4-1959). *C.R. in Sem. Hôp. Paris,* 1959, *35,* 2647.

52. Ramakumar (I.), Prakash (G.), Sood (S.C.), Hajit-Sing (H.). — Chronic myeloid leukaemia in childhood. *Indian J. of Pediat.,* 1963, *30,* 81-6.

53. Ribner (R.). — L'action de fortes doses de cortisone dans les poussées aiguës de la leucémie myéloïde chronique. *Thèse,* Genève, 1956, n° 63.

54. Serié (Ch.). — Contribution à l'étude du traitement des leucémies chroniques par l'uréthane. *Thèse,* Toulouse, 1949.

55. Siegenthaler (P.). — Les syndromes myéloprolifératifs. *Rev. Méd. Suisse Romande,* 1963, *83,* n° 6.

56. Tapie (J.). — Les hématomes leucémiques (Contribution à l'étude pathogénique des hémorragies leucémiques). *Thèse,* Toulouse, 1921, n° 14.

57 Walter-Bowie (E.J.), Kiely (M.J.), Newlon-Taux (E.W.), Stickwey (J.M.). — The anemia of leukaemia. *J. of Nucl. Med.,* 1962, *3,* 423-35.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

Première partie : ETUDE GÉNÉRALE DE 72 OBSERVATIONS 13

I. *Circonstances étiologiques* 15

II. *Circonstances de découverte* 25

III. *Affections associées à la leucémie myéloïde chronique* 37

Deuxième partie : ETUDE ANALYTIQUE DE 38 OBSERVATIONS (malades décédés) . 49

I. *Les modalités évolutives* 51

II. *Les modes de terminaison* 63

III. *Le traitement de la leucémie myéloïde chronique* 75

IV. *La durée totale d'évolution* 79

V. *Les éléments du pronostic* 83

CONCLUSIONS 93

BIBLIOGRAPHIE 97